



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학박사 학위논문

[¹⁸F]DOPA 양전자 단층촬영법을
이용한 초발 정신증 환자에서의
항정신병약물 치료 종결 가능여부
예측 연구

Predicting successful antipsychotic
discontinuation in the first episode psychosis
by using [¹⁸F]DOPA PET

2019 년 2 월

서울대학교 대학원

의학과 정신과학 전공

신 상 호

[18F]DOPA 양전자 단층촬영법을 이용한
초발 정신증 환자에서의 항정신병약물 치료 종결
가능여부 예측 연구

지도교수 권 준 수

이 논문을 의학박사 학위 논문으로 제출함

2018 년 12 월

서울대학교 대학원

의학과 정신과학 전공

신 상 호

신상호의 의학박사 학위논문을 인준함

2018 년 12 월

위 원 장 _____ (인)

부위원장 _____ (인)

위 원 _____ (인)

위 원 _____ (인)

위 원 _____ (인)

Predicting successful antipsychotic
discontinuation in the first episode psychosis
by using [^{18}F]DOPA PET

by

Sangho Shin, MD

*A Thesis Submitted to the Department of Medicine
in Partial Fulfillment of the Requirements for
the Degree of Doctor of Philosophy in Medical Science(Psychiatry)*

Director: Prof. Jun Soo Kwon

In Seoul National University, Seoul, Korea

December 2018

Approved by thesis committee:

Professor	_____	Chairman
Professor	_____	Vice Chairman
Professor	_____	
Professor	_____	
Professor	_____	

초 록

항정신병약물은 조현병 및 정신증 환자의 주 치료제로써 양성증상을 효과적으로 호전 시켰으나, 인지증상과 음성증상에는 효과를 명확하게 입증하지 못하고 있으며, 장기 복용 시 추체외로 증상, 지연성 운동장애 증상, 비만 및 대사질환의 위험성을 높이는 것으로 보고 되었다. 초발정신증 환자의 경우 발병 후 항정신병약물로 치료가 시작되면 경과에 따른 진단이 불가능하게 되어 불필요하게 항정신병약물 노출 기간이 길어지거나 조기 중단을 하게 되어 약물부작용 또는 재발의 위험성을 높일 수 있다. 항정신병약물로 증상이 안정화 된 환자들의 안전한 치료종결과 관련된 예측인자의 개발은 약물 부작용 및 재발의 위험성을 낮추고 환자들의 삶의 질을 향상시킬 수 있는 핵심 주제이나, 현재까지 치료종결과 관련한 생체 표지자 개발은 전무한 상태이다. 이번 연구에서는 분자영상학을 이용하여 항정신병약물 치료 중단 전과 후의 도파민 합성 정도 및 도파민 수용체 결합성능(binding potential)과 증상 재발과의 관계를 분석하여 안전한 항정신병약물의 치료종결 예측인자를 확인하려고 하였다. 1년이상의 항정신병약물 치료로 증상이 안정화된 초발정신증 환자 25명을 대상으로 항정신병 약물 중단 전(0주차 : [^{18}F]DOPA 1차 촬영 시점) 과, 4주동안 감량과 중단한 후 6주 차에 도파민 합성 정도의 변화 및 7주차에 도파민 수용체 결합성능을 분석하였으며, 같은 일정으로 14명의 건강자원자도 촬영을 진행하였다. 초발정신증 환자들은 첫 촬영 후

24주동안 임상평가를 진행하였으며 재발 평가는 16주에 시행 하였다. 0 주차에서 10명의 재발군과 15명의 비재발군 사이에 인구학적 정보, 임상평가 및 도파민 합성 정도에서 유의미한 차이를 보이지 않았으나, 6주차에 측정된 도파민 합성 정도는 재발군이 비재발 군에 비하여 증가하였으며 선조체 하부영역 중에서 연합선조체(associative striatum) 영역에서만 시간에 대하여 통계적으로 유의미한 상호작용이 관찰되었다($F=4.257$, $df=1,131.033$, $p=0.041$). 7주차에 측정된 도파민 수용체 결합성능은 재발군과 비재발군, 건강자원자군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다($F=1.402$, $df=2,32.000$, $p=0.261$). 또한 0주차에서 측정된 도파민 합성정도가 클수록 재발까지의 기간이 감소하였으며 그러한 상관관계는 연합선조체 영역에서 가장 크게 나타났다($R^2=0.586$, $p=0.010$). 이번 연구결과를 통하여 수용체 결합성능 보다는 정신증 환자의 도파민 합성의 증가와 증상 재발이 관련이 있음을 확인하였으며, 특히 선조체 하부 영역 중 연합선조체 영역의 도파민 합성 정도가 시간에 따른 도파민 합성의 증가, 재발까지 기간의 감소에서 통계적으로 유의미한 결과를 보여, 항정신병약물 중단 후 재발예측 생체 표지자로 제시 될 수 있음을 보여주었다.

주요어: 초발정신증(first episode psychosis), 항정신병약물(antipsychotics), 항정신병약물 치료 종결(antipsychotic discontinuation), [^{18}F]-DOPA 섭취상수([^{18}F]-DOPA influx constant, K_i), 도파민 수용체 결합성능(Dopamine receptor binding potential)

목차

초록	i
목차	iii
List of tables	iv
List of figures	v
List of abbreviations and symbols	vi
I. 서론	1
II. 연구방법	12
III. 연구결과	21
IV. 고찰	40
V. 결론	49
VI. 참고문헌	50
Abstract	63

List of tables

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients with first episode psychosis and healthy volunteers -----24

Table 2. Q statistics, p-value, and relative hazard ratio of relapse probability in patients with first episode psychosis -----27

Table 3. Change of clinical scales at baseline, week 6, and relapse or week 16 in no relapse group and relapse group-----30

Table 4. The [^{18}F]DOPA K_i^{cer} Values (Per Min) (\pm SD) of regions of interest in the healthy volunteers ,no relapse, and relapse group-33

List of figures

Figure 1. Kaplan–Meier relapse curve for patients with first episode
Psychosis -----26

Figure 2. Change in PANSS total scores at week 0, week 6, and
relapse or week 16 -----29

Figure 3. The $[^{18}\text{F}]\text{DOPA } K_i^{\text{cer}}$ values in the whole striatum at
week 0 and week 6 -----32

Figure 4. The $[^{18}\text{F}]\text{DOPA } K_i^{\text{cer}}$ Values of regions of interest in the
healthy volunteers, no relapse, and relapse group -----34

Figure 5. The Binding Potential values of the whole striatum in the
healthy volunteers, no relapse, and relapse group -----36

Figure 6. Correlation between time to relapse and the $[^{18}\text{F}]\text{DOPA}$
 K_i^{cer} Values of regions of interest in relapse group -----38

List of abbreviations and symbols

BP	Binding Potential
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
CSF	Cerebrospinal fluid
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale
DLPFC	Dorsolateral prefrontal cortex
[¹⁸ F]DOPA	6-[¹⁸ F]-L-fluoro-L-3, 4-dihydroxyphenylalanine
fMRI	Functional Magnetic Resonance Imaging
HAMD	Hamilton Depression Rating Scale
K_i^{cer}	influx constant
Kv-SWN-K	the Korean version of the Subjective Well-being under Neuroleptic Treatment Scale-Short Form
MRI	Magnetic resonance imaging
ROI	Region-Of-Interest
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PET	Positron Emission Tomography
QoL	Quality of Life Scale
UKU	UKU side effect rating scale
YMRS	Young Mania Rating Scale

I. 서론

1. 항정신병약물에 대한 개요 및 정신증 치료 종결의 중요성

Laborit에 의해 1952년에 최초 마취제로 개발된 chlorpromazine 이 조증 증상을 가진 환자를 극적으로 호전시킨 이후, 차례로 개발된 여러 항정신병약물들은 조현병 및 정신증을 가진 정신질환의 주요한 치료제가 되어 왔다.¹

1세대 항정신병약물로 분류되는 haloperidol, pimozide, chlorpromazine 과 같은 약물들은 조현병 및 정신증의 양성 증상을 효과적으로 호전시켰으나, 과용량 또는 장기간 사용시 좌불안석증(akathisia), 근긴장이상증(dystonia), 파킨슨증(parkinsonism)등의 추체외로 증상(extrapyramidal symptoms)과 지연성운동장애(tardive dyskinesia)와 같은 심각한 부작용을 유발하였다.^{2, 3} 이후 개발된 risperidone, paliperidone, ziprasidone, amisulpride, olanzapine, quetiapine, clozapine 과 같은 2세대 항정신병약물들은 추체외로 증상과 같은 부작용을 획기적으로 낮출 뿐 아니라 정신병적 증상의 호전 및 기분장애에도 효과를 입증하였다.^{4, 5} 하지만 1세대와 2세대 항정신병약물 모두 조현병 및 정신증 환자의 삶의 질에 큰 영향을 주는 인지능력의 저하와 음성 증상의 호전에는 모두 명확한 효과를 보여주지 못하였으며,^{6, 7} 특히, 2세대 항정신병약물은 체중증가, 고지혈증, II형 당뇨병등의 대사성질환의 위험성을 높이는 것으로 보고 되었다.⁸ aripiprazole 과 같은 3세대 항정신병약물은 1,

2세대 항정신병약물의 부작용을 보완하고 인지능력 저하 및 음성 증상을 호전시킬 수 있을 것으로 기대 되었으나 양성 증상의 호전에 따른 2차적인 효과를 분리하기가 쉽지 않아 일관된 결과를 보고 하지 못하였다. 최근 raclopride PET을 이용한 연구에서 작업기억의 호전을 보고 하였으나 음성증상에는 명확한 효과가 입증되지 못하고 있다.⁹⁻¹²

정신증은 현실 검증력 저하와 동반되는 망상, 환각, 상황에 맞지 않는 언어와 행동등의 증상을 보이는 것을 말하며, 단기정신병적장애(brief psychotic disorder), 조현병형장애(schizophreniform disorder), 조현병(schizophrenia), 조현정동장애(schizoaffective disorder), 망상장애(delusional disorder), 정신병적 증상을 동반한 기분장애(mood disorder with psychotic features)등에서 나타날 수 있다. 특히 조현병은 평생유병률이 약 1 %로 10세에서 35세 사이의 젊은 연령에서 발병하고, 일단 조현병으로 이환 되면 대부분 만성적으로 진행되고 많은 사회경제적 비용을 소모하는 중한 정신질환이다.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline에 따르면 초발 정신증 삽화를 보이는 환자들은 적어도 1년 이상의 장기간의 항정신병약물 치료를 표준치료로서 권고하고 있다.¹³ 그러나 초발 정신증을 보이는 질환군 중에서 주로 대다수를 차지하는 조현병 스펙트럼 장애들은 시간에 따른 정신병적 증상들의 변화 및 경과 양상으로 진단 되는 것으로 단기정신병적장애는 조현병과 같은 환청, 망상 등의 증상을 보일 수 있으나,

증상의 지속 기간이 4주 이내로 짧고 조현병에 비해 예후가 매우 좋은 것으로 알려져 있다. 또한 조현병형장애는 6개월 이내에 환청, 망상 등의 정신병적 증상이 완화되고 조현병은 6개월 이상 그 증상이 지속되는 것으로 감별된다. 따라서 초발 정신증 삽화 발생시 항정신병약물로 정신증을 치료 할 경우, 세부 질환의 감별에 필요한 정신병적 증상의 시간에 따른 변화를 관찰 할 수가 없게 되고 단기정신병적장애와 조현병의 감별 진단이 불가능해 지게 된다. 하지만 지침서의 권고에 따른 1년이상의 항정신병약물의 장기 치료는 초발 정신증 환자군에 우울증, 인지기능 장애 및 비가역적인 지연성운동장애를 유발할 위험성을 높이게 된다.¹⁴⁻¹⁶ 또한 초발 정신증 환자 뿐만 아니라 임상증상이 안정된 조현병 및 다른 정신병적 질환을 가진 환자에서도 항정신병약물의 장기 치료가 필요한 것인지, 필요하다면 언제까지 약물을 유지 해야 되는 것인지에 대한 논란이 지속적으로 제기 되어 왔다.¹⁷ 지침서에 따라 다소 차이가 있을 수 있지만 항정신병약물 치료 유지 기간은 초발 정신증이 발생하고 나서 1-2년, 한 번의 재발이 있을 경우 2-5년, 2번 이상의 재발이 있을 경우는 5년 이상으로 권고하고 있으며¹⁸ 증상이 없는 기간이 1년 이상일 경우 임상가는 항정신병약물의 중단을 고려하도록 되어 있다.¹⁹ 그러나 대다수 임상가들은 항정신병약물 치료가 증상을 안정화 시키고 재발을 예방할 수 있다는 가정하에 사실상 평생 동안 약물을 유지하고 있는 실정이다. 기존의 연구에서도 증상이 안정된 후 유지치료를 한 환자군에 비하여 약물을 중단한 군의 재발률이 41-97% 이었고, 약물순응도 저하가 재발의 중요한 위험인자로 분석되었으며,

갑작스런 항정신병약물의 중단 뿐만 아니라 점진적인 약물중단의 경우에도 50%가 6개월안에 재발을 하였다는 결과가 보고 되었다.²⁰⁻²³ 그러나 상기 연구들은 연구설계 및 방법에서 항정신병약물의 중단증상(antipsychotics withdrawal symptoms)(흔히 불안, 초조)을 재발로 오인할 가능성, 약물 중단증상이 기저 정신질환을 악화 시킬 가능성, 항정신병약물 중단 그 자체가 재발을 유도할 가능성 등에 대한 고려가 없었고, 주로 2년이내의 비교적 단기간의 경과만을 바탕으로 하였다는 점에서 결과를 일반화 하기에 한계가 있었다.²⁴ 이후에 시행된 20년동안의 중단 연구에 따르면 오히려 장기간 동안 항정신병약물을 유지하지 않은 집단이 유의미하게 정신병적 증상이 더 적고, 재발률에 차이가 없고 회복기간이 더 길었으며, 더 많은 보호인자를 가지고 있었다.²⁵ 특히 항정신병약물 치료로 안정화된 초발 정신증 환자들을 약물 감량/중단 군과 유지군에 무작위 배정 후 7년 동안 관찰한 최근의 연구에서, 초기 18개월 동안에는 약물 감량/중단 군이 더 높은 재발률을 보였으나 7년 차에는 재발률에 차이가 없었고, 더 높은 완전한 사회적 능력 회복(full social recovery) 및 증상 회복률(rate of recovery)을 보였다.²⁶

환자의 증상 호전 및 삶의 질을 높이기 위해 조기진단 및 조기치료의 중요성이 강조되고, 그와 관련된 생체표지자에 대한 연구가 활발히 진행됨과 동시에 항정신병약물의 투약 이후 증상이 호전 된 환자들에게 적절한 치료 종결 시점을 정하는 것은 환자들에게 실질적인 건강 회복이라는 의미, 정신질환이라는 낙인에서 벗어 났다는 상징적인 의미를 부여함과 동시에

불필요한 항정신병약물의 노출 또는 조기 종결로 인한 재발을 방지 한다는 점에서 가장 핵심적인 주제가 되고 있다.

현재 주로 임상가에 의한 임상적 판단이나 임상척도에 대한 연구를 토대로 초발 정신증에 대한 여러 치료종결 프로토콜이 제시 되고 있으나, 그 중요성에 비추어 안전하게 항정신병약물의 치료 종결 가능성 및 재발을 예측 할 수 있는 정량화된 생체표지자의 발굴은 전무한 실정이다.

2. 정신증의 도파민 가설과 항정신병약물

항정신병약물의 핵심적 작용기전은 도파민 수용체 차단이며 이것은 정신증의 도파민 가설을 토대로 하고 있다. 도파민 가설은 고용량의 amphetamine에 의해 급성 망상 장애가 발생하고²⁷ chlorpromazine 또는 haloperidol에 의해 생쥐 뇌의 3-methoxytyramine 및 normetanephrine과 같은 도파민 대사물질들이 증가한다는 결과를 근거로 시작이 되었다.²⁸ 또한 항정신병약물이 dopamine 수용체와 강한 친화성을 갖고 결합하며, 항정신병약물의 역가는 dopamine D2 수용체의 친화도와 직접적으로 관련이 있기 때문에 dopamine D2 수용체 차단이 항정신병약물의 작용 기전에 필수적이라는 직접적인 증거들이 연구들을 통하여 제시되었다.²⁹⁻³²

이후 도파민 대사 물질이 CSF(cerebrospinal fluid)와 serum의 전체 영역에서 증가 되어 있는 것은 아니며 특히 전두엽 영역에서는 낮아 있음이 보고 되었고,³³ clozapine이 도파민 D2 수용체 차단 효과가 크지 않음에도 치료

저항성 환자에게 타 항정신병약물 보다 우월한 효과가 있음이 밝혀 졌다. 이러한 연구결과를 바탕으로 1991년에 Davis는 전전두 피질의 도파민 기능 저하는 음성 증상 및 인지 저하를 유발 하고 선조체의 도파민 과활성화는 양성 증상을 일으킨다는 수정 도파민 가설을 제시하였다.³⁴ 이후 여러 연구들을 통하여 조현병 환자에서 선조체 영역의 시냅스 전 도파민 합성 능력이 증가 되어 있으며 항정신병약물의 영향과는 독립적으로 D2/3 수용체 결합성능이 증가(10-20%) 되어 있음이 보고 되고 있다.³⁵⁻³⁷

3. 분자영상학을 이용한 항정신병약물 치료 종결 예측

신경영상학이 발달하면서 살아 있는 사람의 뇌의 변화를 관찰 할 수 있게 되었으며, 특히 대표적인 신경영상학적 방법인 뇌자기공명영상(brain magnetic resonance imaging)을 통하여 질환에 따른 뇌의 구조적, 기능적 변화를 관찰 할 수 있게 되었다.

조현병 및 정신증 환자들의 경우 뇌 자기 공명영상을 이용하여 뇌의 회질, 백질, 신경다발의 연결성, 뇌실질의 부피, 뇌실의 확장과 같은 구조적 변화 뿐만 아니라, 과제 시의 뇌의 지역적 연결성, 기능 지도(functional map), 휴식 시(resting state) 뇌의 상태 등 기능적 변화를 관찰 할 수 있게 되어, 질환 특이적 생체표지자와 관련된 연구가 계속 증가하고 있다.³⁸⁻⁴² 그러나 뇌의 구조적 변화는 정신질환의 장기간의 진행 후에 나타난 결과로 현재의 초발 정신증의 진단 및 치료, 조현병의 조기 진단 및 조기 치료 패러다임에

적용하기에는 한계가 있다. 특히 초발 정신증 환자는 병의 전체적인 경과 중 전반기에 해당되는 환자들로서 뇌의 구조적 변화가 일어 나기 전 단계에 있기 때문에 구조적 뇌 자기 공명영상을 적용하기가 힘들다. 또한 비교적 뇌의 실시간의 변화를 관찰할 수 있는 기능적 뇌 자기 공명영상(fMRI, functional magnetic resonance imaging)의 경우에도 뇌의 신경화학적 변화를 측정하기 힘들기 때문에 항정신병약물과 같은 치료 약물의 효과를 파악하기가 어렵다. 항정신병약물의 치료 종결과 관련하여 질환 및 약물에 의한 뇌의 신경화학적 변화를 관찰 할 수 있는 분자영상학적 방법의 적용이 필요하고, 실제로 [^{18}F]DOPA(6- ^{18}F]-L-fluoro-L-3, 4-dihydroxyphenylalanine)를 사용한 양전자단층촬영(PET, positron emission tomography) 을 이용한 연구가 진행되어 왔다. [^{18}F]DOPA, [^{11}C]raclopride PET등을 이용한 여러 연구 및 메타 분석 결과 주로 횡단 연구를 통하여 조현병 및 정신증 환자들의 시냅스 전 도파민 뉴런의 합성 정도와 시냅스 후 뉴런의 도파민 수용체의 결합성능이 증가되어 있음을 보고하고 있으며,⁴³⁻⁴⁷ 특히, 조기진단과 관련하여 최근 조현병 고위험군 환자에 대한 [^{18}F]DOPA를 사용한 양전자단층촬영 연구에서 고위험군의 시냅스 전 도파민 생성 정도가 건강자원자에 비해서 조현병 발병 이전에 증가 되어 있다는 결과를 보고하고 있다.^{48, 49} 또한 [^{18}F]DOPA 를 통하여 선조체의 하위 영역인 연합선조체, 감각운동선조체, 변연선조체의 개별적인 도파민 생성 정도를 비교한 최근 연구에 따르면 조현병 환자 및 고위험군에서는 주로 연합선조체 부위에서 도파민 합성 수치가 올라가 있고

고위험군에서 정신증으로 진행함에 따라 점차 감각운동쪽으로까지 확대가 되나, 변연선조체에서는 오히려 도파민 합성의 증가가 없는 것으로 보고되고 있다.^{50,}

⁵¹ 또한 연합선조체 영역은 도파민 합성 이상을 일으키는 글루타메이트 순환경로 이상과 관련된 배외측전전두피질로부터 가장 큰 피질선조체와 연결(corticostriatal projection) 되는 영역으로 알려져 있다.^{52, 53}

현재까지 초발 정신증 환자의 치료효과 판정을 위한 생체표지자에 대한 연구는 치료 전후의 말초 단가 아민(peripheral monoamine) 과 그 대사물질, 또는 세로토닌, 사이토카인과 같은 염증 매개 물질의 변화를 측정하는 연구가 있었으나 일관된 결과를 보고하지 못하고 있으며⁵⁴ 뇌자기공명영상 분석을 통하여 초발 조현병 환자 1년 약물치료 후 증상이 호전된 여성군에서 선조시상체 부피(striatothalamic volume)가 더 커지고 증상의 관해가 없는 군에서 해마결의 부피(parahippocampal volume)가 작아 졌다는 연구가 있으나 다른 연구에서는 해마(hippocampus)의 부피에 변화가 없다는 결과도 보고 되고 있다.⁵⁵ 분자영상학 연구는 조현병을 비롯한 정신증의 병태 생리 연구에 적용되기 시작 하였으나 초발 정신증 환자의 치료효과 판정을 위한 생체표지자로서의 가능성에 대한 연구는 현재까지 보고되지 않았다. 현재 거의 모든 정신질환은 뇌의 구조적, 기능적, 신경화학적 변화를 동반한 뇌 질환으로 이해 되고 있으며, 특히 이러한 정신질환의 치료에 이용되고 있는 약물들의 효과는 뇌의 신경화학적 변화를 유발하여 작용하는 것으로 추정되고 있다. 따라서 뇌의 신경화학적 변화를 관찰 할 수 있는 분자영상학은 조현병을

비롯한 정신증의 약물 치료효과를 파악하여 안전한 약물 치료 종결에 적용할 수 있는 효과적인 도구가 될 수 있다. 특히 D₂ 수용체 차단제(D₂ receptor blocker) 인 항정신병약물의 장기간 사용 후 중단 시 중변연계(mesolimbic) 도파민수용체 및 에민도의 증가가 증상의 재발을 유도할 수 있다는 항정신병약물 유도 초민감성 가설(neuroleptic-induced supersensitivity)을⁵⁶ 검증할 수 있으며, 항정신병약물이 도파민 D₂ block 뿐만 아니라 시냅스 전 뉴런의 합성을 저해하여⁵⁷ 약물 중단 후 예도 재발하지 않는 환자의 병리기전을 확인 해 볼 유일한 방법이 분자영상학을 이용하는 것이다.

이러한 분자영상학을 이용하여 초발 정신증 환자에서의 항정신병약물 치료 효과를 판정하고 안전하게 항정신병약물 치료 종결을 예측 할 수 있다면, 임상가가 치료적 결정에 활용할 수 있는 생체표지자를 마련함으로써 항정신병약물 치료의 성공률을 높이고 정신증 재발의 위험을 낮추는데 기여할 수 있을 것으로 생각된다.

4. 본 연구의 목적

본 연구에서는 일정기간 항정신병약물 치료로 증상이 안정된 초발 정신증 환자를 대상으로 약물 종결 전 및 약물 종결 후 [¹⁸F]DOPA PET을 시행하여 도파민 합성 정도를 비교하고, 약물 종결 후 [¹¹C]raclopride PET을 통해 도파민수용체 결합성능을 측정하였으며 같은 일정으로 건강자원자도 촬영을 한 후, 신경화학적 변화를 탐색하고자 하였다.

[^{18}F]DOPA 는 도파민신경세포 말단에서 도파의 섭취와 도파민으로의 전환을 반영하는 방사성 추적자로, 체내로 들어간 [^{18}F]DOPA는 도파탈탄산효소(dopa decarboxylase)에 의하여 [^{18}F]DA([^{18}F]fluorodopamine)으로 전환된다. [^{18}F]DOPA의 선조체내 섭취상수(influx constant, K_i^{cer})는 도파민 신경세포의 농도 및 합성효소의 양과 좋은 상관을 가지고 있어 도파민 합성 정도를 측정할 수 있다. [^{11}C]raclopride는 D_2 도파민 수용체 선택적 길항물질로 도파민수용체 결합성능을 측정할 수 있다.

본 연구의 목적 및 가설은 다음과 같다.

가. 초발 정신증 환자와 건강자원자를 대상으로 [^{18}F]DOPA PET을 이용하여 측정한 시냅스 전 도파민 생성 정도와 항정신병약물 치료 종결 후 증상 재발 사이에 연관성을 파악한다. 초발 정신증 환자 중 재발 군은 약물 중단 전과 비교하여 약물 중단 후 시냅스 전 도파민 생성정도가 증가 할 것이며 비재발 군은 변화가 없을 것이다.

나. 초발 정신증 환자와 건강자원자를 대상으로 [^{11}C]raclopride PET을 이용하여 측정한 시냅스 후 뉴런의 도파민 수용체의 결합성능과 항정신병약물 치료 종결 후 증상 재발 사이에 연관성을 파악한다. 초발 정신증 환자 중 재발군의 시냅스 후 뉴런의 도파민 수용체의 결합성능은 비재발군과 비교하여

증가 되어 있을 것이다.

II. 연구 방법

연구 대상

연구 참여 대상자 수는 총 39명(환자 25명, 건강자원자 14명)으로, 연구 참여 전에 미리 계획한 선정 기준에 부합하고 배제 기준에 해당 되지 않는 환자 및 건강자원자를 대상자로 선발 하였다. 연구 내용에 대한 충분한 설명을 들은 후 자발적인 동의 하에 연구에 참여 하도록 하였으며 선정/배제 기준은 다음과 같았다.

선정 기준

- 19세 이상 45세 미만의 초발 정신증 환자 중 1년 이상 항정신병약물 치료를 받은 환자와 건강자원자를 대상으로 함.
- 정신증 환자는 조현병, 조현정동장애, 조현형장애, 망상장애, 단기정신병적장애, 공유정신병적장애, 달리분류되지 않는 정신병적장애, 정신병적증상을 동반한 기분 장애의 진단 기준에 합당한 환자여야 함.
- 정신증 환자는 초발 정신증 삽화의 경험이 있어야 하며, 최소 1년간의 항정신병약물 유지 치료를 해야 함. 연구 참여 직전 3개월 간 증상의 악화 없이 안정상태가 유지되고, 3개월간 입원 과거력이 없어야 하며 PANSS (positive and negative syndrome scale) 총점이 80점 이하, PANSS

양성항목인 P1-P7 ≤ 4여야 한다.

○ 건강자원자는 선정제외기준에 해당하지 않으며 선정 당시 및 이전에 정신과적 진단을 받아 치료 한 사실이 없어야 함.

제외 기준

○ 의미 있는 뇌손상(head trauma), 발작(seizure), 뇌수막염(meningitis) 등 뇌병리(brain pathology)의 증거가 없으며 정신지체(Mental retardation)(IQ<70)가 아니어야 함.

○ 심한 인격장애(personality disorder) 와 물질 남용 및 의존(Substance abuse or dependence) (nicotine제외)가 없어야 하며 심각한 내과적 질환을 가진 환자도 배제 됨.

○ 건강한 자원자 중, 원내 피고용인은 제외함.

연구 설계

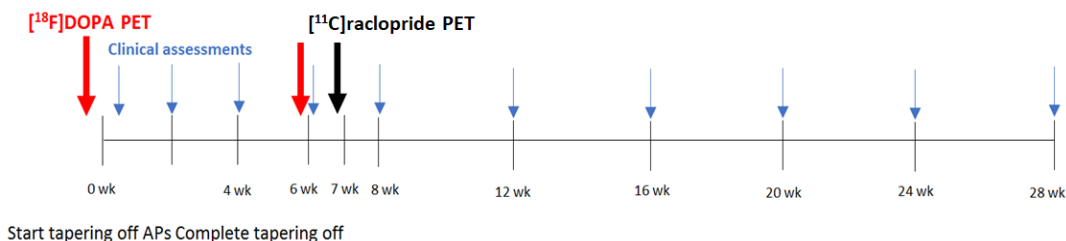
본 연구는 prospective, discontinuation study design에 따라 수행되었다. 1년 이상의 항정신병약물 치료를 통해 증상이 안정된 초발 정신증 환자를 대상으로 항정신병약물 치료 종결 후 [¹⁸F]DOPA PET을 통해 정량화한 시냅스 전 도파민 합성 정도의 변화 양상을 전향적으로 추적 관찰하였다.

항정신병약물 치료 종결 (discontinuation)은 0주차에서 PET scan 후 항정신병약물을 매주 25%씩 감량하여 실시하며 완전 종결은 치료 종결 시작

4주 이내에 임상적인 상황을 관찰하며 완료하도록 하였다. 복용 약물 중 항정신병약물을 제외한 벤조디아제핀, 항파킨슨제제, 항우울증제는 임상 경과에 따라 유지 할 수 있도록 하였다. [^{18}F]DOPA PET은 뇌의 일중 변동을 고려하여 가능하면 오후 4시, 6시에 [^{11}C]raclopride PET 은 5시, 7시에 실시하였으며 촬영장비의 상황에 따라 다소 조정이 있었다.

연구대상자는 고분자(macromolecule)에 의한 DOPA 합성의 저하를 방지하기 위해 야간금식(overnight fasting) 상태를 유지하도록 하였으며 PET scan 시작 1시간 전에 신호 대 잡음 비율(signal-to-noise ratio)을 높이기 위해 carbidopa 150mg, entacapone 400mg을 복용하도록 하였다. 약물 농도 검사를 위하여 [^{11}C]raclopride PET 촬영 전에 혈액검사를 시행 하였다.

연구 일정



- 1) 항정신병약물 0주(치료 종결 전, baseline), 6주(완전 종결 2주 후)에 [18F]DOPA PET scan을 실시하고, 7주(완전종결 3주후)가 지난 시기에 [11C]raclopride PET scan을 실시하며 건강자원자의 경우도 같은 일정으로 PET scan을 시행함. (7 주에 약물 농도검사 시행함)
- 2) 항정신병약물 치료 종결 과정 중, 또는 8 주 전에 증상이 악화되어 항정신병약물 치료가 필요한 경우 [18F]DOPA PET scan을 실시하고, 이후 PET scan는 실시하지 않는다.
- 3) 임상평가
 - 정신증의 증상은 PANSS, BPRS(Brief Psychiatric Rating Scale), CGI-S(Clinical Global Impression-Severity), CGI-I(Clinical Global Impression-Improvement)를 이용하여 0, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24 주에 시행한다.
 - 기분증상은 YMS(Young Mania Rating Scale)와 HAM-D(Hamilton Depression Rating Scal)를 이용하여 0, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24 주에 시행한다.
 - 삶의 질 평가는 QoL(Quality of Life Scale)을 이용 하여 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24 주에 시행한다.
 - 약물 부작용은 UKU(UKU side effect rating scale)를 이용하여 0, 4, 12, 16, 20, 24 주에 시행한다.
 - 항정신병약물치료 중 주관적 안녕감 척도는 Kv-SWN-(the Korean version of the Subjective Well-being under Neuroleptic Treatment Scale-Short Form)를 이용하여 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24 주에 시행한다.
- 4) 재발평가는 16 주차에 시행 한다.(항정신병약물 중단 후 12 주차)

정신증의 재발 및 증상 악화의 정의

아래의 항목 중 한 가지라도 해당이 되면 재발로 정의함.

- PANSS 의 양성증상을 평가하는 하위 척도인 P1~P7 \geq 5일 경우.
- PANSS 의 총점이 이전보다 20%이상 상승할 경우
- 정신증적 증상/자살시도/폭력으로 입원 하거나 임상가에 의해 정신병약물을 재 투약 하여야 할 경우

자료 측정 및 분석 방법

[^{18}F] DOPA PET scan 및 자료 분석 방법

모든 환자들은 약소화 교정(attenuation correction)을 위하여 PET scan 전에 짧은 컴퓨터 단층촬영(computed tomography)을 시행 하였으며 이후 Biograph 40 Truepoint PET/CT scanner (Siemens, Knoxville, TN, USA)를 이용하여 최소 0.92 ~ 414.4 GBq 의 specific activity 를 가지는 [^{18}F]DOPA 7.1 ~ 10.8 mCi 를 정맥주사 하였다. 정맥 주사하는 동시에 dynamic 3D emission scan(2 frames \times 30s, 4 frames \times 60s, 3 frames \times 120s, 3 frames \times 180s, and 15 frames \times 300 s / 148 axial slices, an image size 는 256 \times 256, 픽셀 크기는 1.3364 \times 1.3364mm², slice 두께는 3 mm)를 95 분동안 실시 하였다. 머리의 움직임은 고정된 한 지점을 기준으로

확인 하였으며 머리띠를 이용하여 움직임을 최소화 하였다. 균일성(uniformity), 붕괴보정(decay correction), 감쇠보정(CT 를 사용)등의 통상적인 보정작업을 거친 자료는 filtered back projection(Gaussian filter 사용) 알고리즘(Shepp-Logan filter with cut-off frequency of 0.3 cycles/pixel as 128X128X47 matrices with a size of 2.1X2.1X3.4mm)을 이용하여 재구성 하였다. PET 영상 분석은 기존의 분석방법을 따라서 수행하였다.⁵⁸ Level 2, order 64 Battle-Lemarie wavelet filter 를 사용하여 비감쇠보정된 dynamic image(nonattenuation-corrected dynamic images)의 잡음을 제거함으로써 머리의 움직임을 교정하는 프레임간 보정(interframe correction)을 시행하였다. 감쇠 보정된 프레임들은 [¹⁸F]DOPA 주사 후 8 번째 획득된 단일 참조 프레임으로 모두 재배열 되었으며 SPM8 의 realign 의 least square 알고리즘을 이용하였다. 6 개의 자유도를 갖는 변형 매개변수(rigid body transformation parameters)를 대응되는 감쇠보정된 dynamic image 에 적용하여 움직임 보정된 dynamic image 를 생성 하였다. 잡음을 줄이기 위해 dynamic frame 으로 이루어진 이미지들을 합산하여 static image 로 만들고⁵⁹ 이를 이전 연구에서 만들어진 [¹⁸F] DOPA 템플릿에 맞추어 공간적으로 정규화된 영상을 생성하였다. 전체 선조체와 선조체 하부 영역인 연합, 변연, 감각운동 선조체 영역의 Atlas map 을⁶⁰ 이용하여 Region-of-interest (ROI) time-activity curves (TACs)를 추출하였다. 최소 dopaminergic projections 영역인 소뇌를 참조영역으로 사용하였다.⁶¹ 마지막으로 참조 영역 입력 값으로 소뇌 TAC 을

사용하여 각 ROI 에 대한 Gjedde.Patlak plot⁶² 을 그리고 Ki 값을 도출하였다. SPM8 package (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) 와 Matlab2016b (The Mathworks, MA, USA) 사용하여 분석을 수행하였다. 이전에 검사 재검사 연구를 통하여 상기 방법이 선조체 분석에 높은 신뢰도를 가지고 있음을 증명하였다.⁶³ 각 집단의 평균 매개 변수 영상들은 개개 환자들의 합산된 PET 영상과 템[¹⁸F] DOPA 플릿을 이용하여 Montreal Neurological Institute standard space (matrix dimension: $91 \times 109 \times 91$; voxel size: 2mm isotropic)로 정규화된 매개변수 영상들로부터 도출 되었다.

[¹¹C] raclopride PET scan 및 자료 분석 방법

ECAT EXACT 47 scanner(Siemens-CTI, Knoxville, TN, USA) 를 이용하여 실시하였다. [¹¹C]raclopride 를 투여하기 전에 감쇠 보정을 위하여 세계의 Ge-68 rod source 를 이용하여 transmission scanning 을 실시 하였다. 10% ethanol 을 함유하고 있는 생리식염수 10ml 이하의 부피를 가지는 370-740 MBq [¹¹C] [¹¹C]raclopride 를 정맥 주사하는 동시에 dynamic 3D scan (15s X 8 frames, 30s X 16 frames, 60s X 10 frames, 240s X 10 frames) 를 90 분 동안 실시하였다. 얻어진 자료는 filtered back projection(Gaussian filter 사용) 알고리즘(Shepp-Logan filter with cut-off frequency of 0.3 cycles/pixel as 128X128X47 matrices with a size of 2.1X2.1X3.4mm)을 이용하여 재구성 하였다. 공간정규화를 위해 각각의 환자에 대한 [¹¹C]raclopride 이미지를

기존에 촬영하였던 [^{18}F]DOPA PET 이미지중에서 가장 최근의 결과에 rigid-body registration 한 뒤, [^{18}F]DOPA PET 에서 얻었던 공간 정규화 parameter 를 [^{11}C]raclopride image 에 그대로 적용하였다. [^{11}C]raclopride 와 도파민 수용체 간의 결합에 대한 kinetic analysis 는 3 구획 모델을 사용하였다.⁶⁴ 각각의 구획은 혈장에서의 [^{11}C]raclopride 농도, 비특이적으로 결합한 뇌에서의 [^{11}C]raclopride, 그리고 수용체에 특이적으로 결합한 [^{11}C]raclopride 뇌에서의 농도를 나타낸다. 선조체에서의 도파민 수용체 결합성능은(binding potential, $\text{BP}=\text{Bmax}/\text{Kd}$)은 simplified reference tissue model 을 이용하여 계산 하였다.^{65, 66}

통계 분석 방법

획득된 자료는 Kolmogorov-Smirnov 테스트를 통하여 정상적으로 분포되어 있음을 확인하였고 독립 t 분석을 통하여 각 집단의 인구학적 변수 및 임상척도 점수를 분석하였다. 각 집단의 성별 및 손잡이 비율은 Pearson's χ^2 test 이용하였고, 약물 중단 후 재발 경향은 Kaplan-Meier 생존 함수 및 Cox 비례모형분석을 사용하였다.

각 집단의 ROI 에 따른 K_i^{cer} 과 BP 의 반복 측정된 값의 분석을 위하여 혼합모형(mixed effects model)을 이용하였다. K_i^{cer} 혼합모형 분석에서는 고정효과(fixed effect)로 집단(비재발군, 재발군, 건강자원자군)과 촬영

주(week)를 채택하였고 무작위 효과(random effect)로 연구 대상자(subjects)를 채택하였다.

수용체 결합성능의 경우는 고정효과로 집단을 채택하고 무작위효과로 연구대상자를 채택하였다. 항정신병약물 중단 후 재발까지의 기간과 항정신병약물 중단 전의 각 ROI 의 K_i^{cer} 사이의 관계는 피어슨 상관분석(Pearson's correlation analysis)을 이용하였다.

III. 연구 결과

1. 인구학적 및 임상적 정보

본 연구에 초발 정신증 환자 27 명, 건강자원자 14 명이 연구 참여 의사를 밝혔으나, 초발 정신증 환자 중에서 3 명은 1 차 촬영 후 추가 촬영을 거부하였고, 1 명은 1, 2 차 [^{18}F]DOPA PET 촬영을 마쳤으나, 재발 후 항정신병약물이 다시 투여되어 7 주차 [^{11}C]raclopride PET 을 촬영하지 못하여 초발 정신증 환자 총 23 명이 연구 일정을 마칠 수 있었다. 건강자원자 중 2 명도 1 차 촬영 후 개인일정을 이유로 촬영하지 못하여 총 12 명이 일정을 완료 하였다. 초발 정신증 환자 중 1 차 촬영 후 추가 촬영을 못한 3 명 중에서 촬영 도중 중단한 1 명과 촬영 중 움직임이 커서 분석이 불가능한 1 명을 빼고 나머지 1 명은 자료 분석에 포함 하였으며 1, 2 차 촬영을 마친 1 명도 분석에 포함하여 초발 정신증 환자 총 25 명을 분석 하였다. 건강자원자의 경우, 모든 촬영을 마친 12 명 중에서 1, 2 차 영상 각각 한 개씩은 움직임 보정이 불가능하여 분석에서 제외 하였고, 1 차 촬영 후 추가 촬영을 하지 못했던 건강자원자 두 명의 촬영 자료는 분석에 포함 하여 총 14 명을 분석하였다.

25 명의 초발 정신증 환자와 14 명의 건강자원자의 평균 연령은 각각 26.4 ± 6.3 세 및 22.6 ± 2.9 세로 두 집단간에 통계적으로 유의미한 차이가

있었으나($t=2.559$, $df=36.1$, $p=0.015$), 10 명의 재발군과 15 명의 비재발군의 평균연령은 25.6 ± 5.4 세 및 27 ± 7.0 세로 유의미한 차이가 없었다 ($t=0.536$, $df=23$, $p=0.597$). 또한 초발 정신증 환자군과 건강자원군의 키, 몸무게, 오른손 왼손잡이의 비율, 교육 정도에서 통계적으로 유의미한 차이가 없었으며, 재발군과 비재발군 사이에, 같은 항목에서도 유의미한 차이는 없었다. 초발 정신증 환자의 재발군과 비재발군의 평균유병기간은 45.6 ± 38.7 개월과 34.3 ± 21.3 개월로 통계적으로 유의미한 차이는 없었고($t=-0.940$, $df=23$, $p=0.357$), 0 주차에서 PANSS 전체 점수는 평균 41.1 ± 12.1 과 40.2 ± 11.4 ($t=-0.189$, $df=23$, $p=0.852$), BPRS 점수는 31.0 ± 6.4 ($t=-0.048$, $df=23$, 과 30.9 ± 7.1 , $p=0.962$), YMRS score 는 1.6 ± 2.4 와 1.9 ± 3.1 ($t=0.230$, $df=23$, $p=0.820$) HAMD 점수는 4.4 ± 3.0 와 3.4 ± 2.6 ($t=-0.896$, $df=23$, $p=0.380$)로 유의미한 차이는 없었다.

25 명의 환자 중 조현병으로만 진단된 환자가 17 명, 조현병과 우울장애가 함께 있는 환자가 3 명, 조현정동장애가 2 명, 망상장애가 2 명, 양극성장애가 1 명이었다.

또한 재발군과 비재발군의 환자들 모두 비정형항정신병약물(aripiprazole(8 명), amisulpride(7 명), blonanserin(2 명), olanzapine(2 명), paliperidone(4 명), quetiapine(1 명), risperidone(5 명))을 복용하고 있었으며 0 주차에서 환자들이 일일 복용하는 항정신병약물의 평균

용량은 chlorpromazine 등가 각각 $275.9 \pm 165.8\text{mg}$, $252.6 \pm 124.4\text{mg}$ 으로
통계적으로 유의미한 차이는 없었다($t=-0.402$, $df=23$, $p=0.691$). (표 1)

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients with first episode psychosis and healthy volunteers

	Healthy Control (n=14)	First episode psychosis				Statistics	p value
		No relapse (n=15)	Relapse (n=10)	Statistics	p value	Total (n=25)	
Age (year)	22.6 ± 2.9	27.0 ± 7.0	25.6 ± 5.4	t=0.536, df=23	0.597	26.4 ± 6.3	t=2.559, df=36.1 0.015
Sex (male/female)	8 / 6	5 / 10	3 / 7	$\chi^2=0.031$, df=1	0.861	8 / 17	$\chi^2=2.345$, df=1 0.126
Height (cm)	168.8 ± 8.0	168.0 ± 10.1	163.4 ± 5.0	t=1.542, df=21.6	0.138	166.2 ± 8.6	t=0.939, df=37 0.354
Weight (kg)	61.6 ± 9.1	68.3 ± 15.3	62.7 ± 8.1	t=1.043, df=23	0.308	66.1 ± 13.0	t=-1.142, df=37 0.261
Handedness (L/R/B)	5 / 9 / 0	1 / 13 / 1	1 / 8 / 1	$\chi^2=0.198$, df=2	0.906	2 / 21 / 2	$\chi^2=5.414$, df=2 0.067
Education (year)	15.1 ± 1.8	14.9 ± 1.7	15.8 ± 2.3	t=-1.082, df=23	0.290	15.3 ± 2.0	t=-0.215, df=37 0.831
Diagnosis (n)	-	-	-	-	-	Schizophrenia(20) Major depressive disorder(3) Schizoaffective disorder(2) Delusional disorder(2) Bipolar disorder(1)	- -
Duration of Illness (month)	-	34.3 ± 21.3	45.6 ± 38.7	t=-0.940, df=23	0.357	38.8 ± 29.3	- -
Antipsychotic medications (n)	-	-	-	-	-	Aripiprazole(8) Amisulpride(7) Blonanserin(2) Olanzapine(2) Paliperidone(4) Quetiapine(1) Risperidone(5)	- -
Duration of Antipsychotic Treatment (month)	-	28.3 ± 20.9	37.0 ± 36.2	t=-0.766, df=23	0.452	31.8 ± 27.7	- -
Chlorpromazine equivalent dose (mg)	-	252.6 ± 124.4	275.9 ± 165.8	t=-0.402, df=23	0.691	261.9 ± 139.5	- -
Concomitant medications (n)	-	-	-	-	-	None(5) Benzodiazepine(13) Antiparkinsonian agent(12) SSRI(2) Mood Stabilizer(2)	- -
PANSS score							
Total	-	40.2 ± 11.4	41.1 ± 12.1	t=-0.189, df=23	0.852	40.6 ± 11.4	- -
Positive	-	8.5 ± 2.7	9.0 ± 2.2	t=-0.512, df=23	0.614	8.7 ± 2.5	- -
Negative	-	10.0 ± 3.8	9.7 ± 4.1	t=0.189, df=23	0.851	9.9 ± 3.8	- -
General	-	21.7 ± 6.3	22.4 ± 6.8	t=-0.252, df=23	0.804	22.0 ± 6.4	- -
BPRS score	-	30.9 ± 7.1	31.0 ± 6.4	t=-0.048, df=23	0.962	30.9 ± 6.7	- -
YMS score	-	1.9 ± 3.1	1.6 ± 2.4	t=0.230, df=23	0.820	1.8 ± 2.8	- -
HAMD score	-	3.4 ± 2.6	4.4 ± 3.0	t=-0.896, df=23	0.380	3.8 ± 2.7	- -

The values of continuous variables are presented as mean±s.d.

The chlorpromazine equivalent dose was calculated based on the formula from Gardener *et al* (2010) and Inada *et al* (2015)

SSRI was escitalopram, and mood stabilizer was divalproex.

Benzodiazepine includes clonazepam and lorazepam.

Antiparkinsonian agent indicates medication for treating EPS including propranolol, benztropine, and trihexyphenidyl.

a. p<0.05, healthy control group vs first episode psychosis group.

2. 항정신병약물 중단 후 재발 경향 분석

25명의 초발 정신증 환자의 첫 번째 FDOPA 촬영 이후 마지막 환자 24주 임상평가 종료일까지 재발 환자를 분석한 결과 15주차(항정신병약물 중단 후 11주차)부터 유의미하게 재발률이 감소하였다.

재발률의 변화 지점(변곡점)으로 가장 유의미한 지점은 Q 값이 가장 큰 지점인 35주차(항정신병약물 중단 후 31주)이지만 재발 평가하는 시점이 늦어 질수록 최고Q 값에 해당하는 변화지점의 주(week)도 계속 증가할 가능성이 높다.^{67, 68} 또한 항정신병약물 중단 기간이 늘어 날수록 비례위험도(relative hazard ratio)는 감소하는 경향을 보여 이번 연구에서는 재발평가를 하는 주를 첫 번째로 유의미한 변곡점에 해당 하는 지점으로 선택하였으며 8주 이후 4주마다 임상평가를 하므로 16주를 재발 평가하는 주로 선택하였다.(그림 1, 표 2)

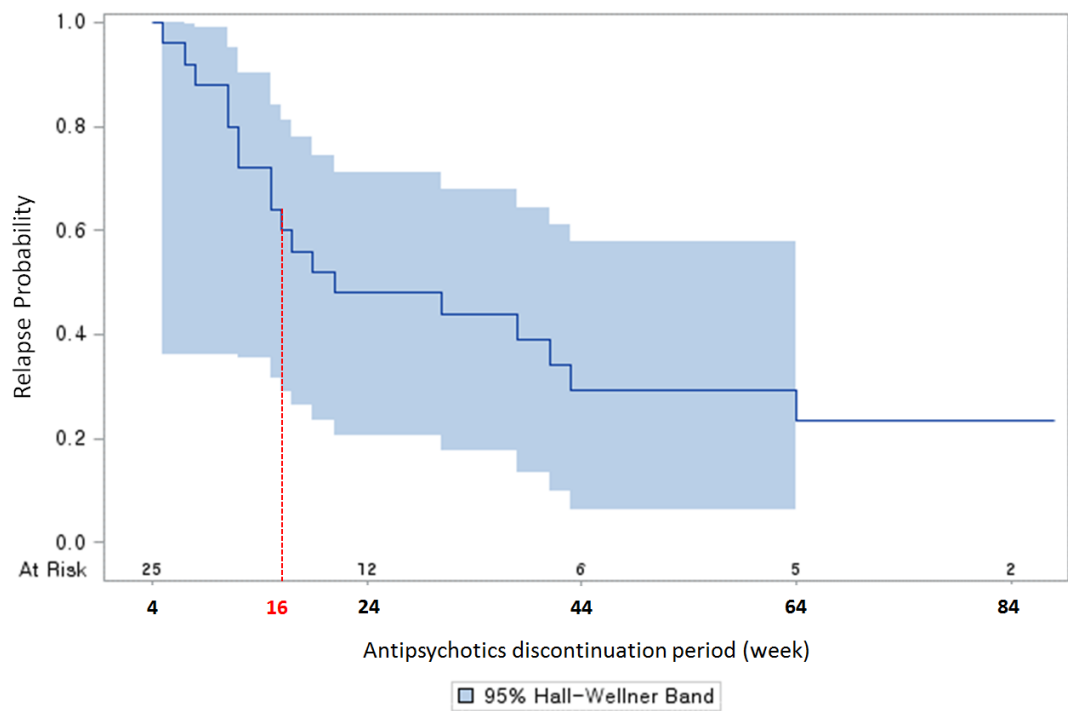


Figure 1. Kaplan-Meier relapse curve for patients with first episode psychosis

Table 2. Q statistics, p-value, and relative hazard ratio of relapse probability in patients with first episode psychosis

Patient	Week	Q statistics	P-value	Relative Hazard Ratio
1	6	0	P>0.30	1
2	7	0.28088	P>0.30	1
3	8	0.54956	P>0.30	605832.412
4	11	0.80553	P>0.30	13190.571
5	11	0.80553	P>0.31	13190.571
6	12	1.26426	0.0818	1850.013
7	12	1.26426	0.0818	1850.013
8	15	1.66448	0.0078	614.365
9	15	1.66448	0.0078	614.365
10	16	1.99968	0.0007	467.719
11	17	2.149	0.0002	355.494
12	19	2.27881	0.0001	277.386
13	21	2.38772	2.23E-05	221.806
14	31	2.47412	9.64E-06	180.994
15	35	2.53614 ^a	5.18E-06	79.619
16	35	2.53614	5.18E-06	79.619
17	38	2.07503	0.0004	89.416
18	41	2.10454	0.0003	84.658
19	43	2.09748	0.0003	76.409
20	54	2.04862	0.0005	51.174
21	64	1.70719	0.0059	53.258
22	74	1.59981	0.012	36.735
23	81	1.19986	0.1123	28.660
24	84	0.79991	P>0.30	23.602
25	86	0.39995	P>0.30	

a. Peak point of Q

3. 재발군과 비재발군에서 임상적 특징

초발 정신증 환자의 재발군과 비재발군의 0주, 6주(항정신병약물 중단 후 2주뒤), 16주(비재발군), 재발한 주(재발군)에서의 PANSS, BPRS, YMS, HAMD점수의 세부사항은 표2에 기록하였다. 그 중에서 그림 2에서 보여지는 PANSS전체 점수의 0주, 6주, 16주 및 재발 시 경과를 보면 6주에서부터 비재발군에 비해서 재발군에서 PANSS 전체 점수가 상승하고 재발 시 통계적으로 유의미한 급격한 상승을 볼 수 있다. 재발 시의 PANSS 점수는 6주, 7주, 8주, 16주 각각 한 명, 11주, 12주, 15주 각각 두 명 등 총 10명의 재발 시의 평균 점수를 나타낸다. (그림 2, 표 3)

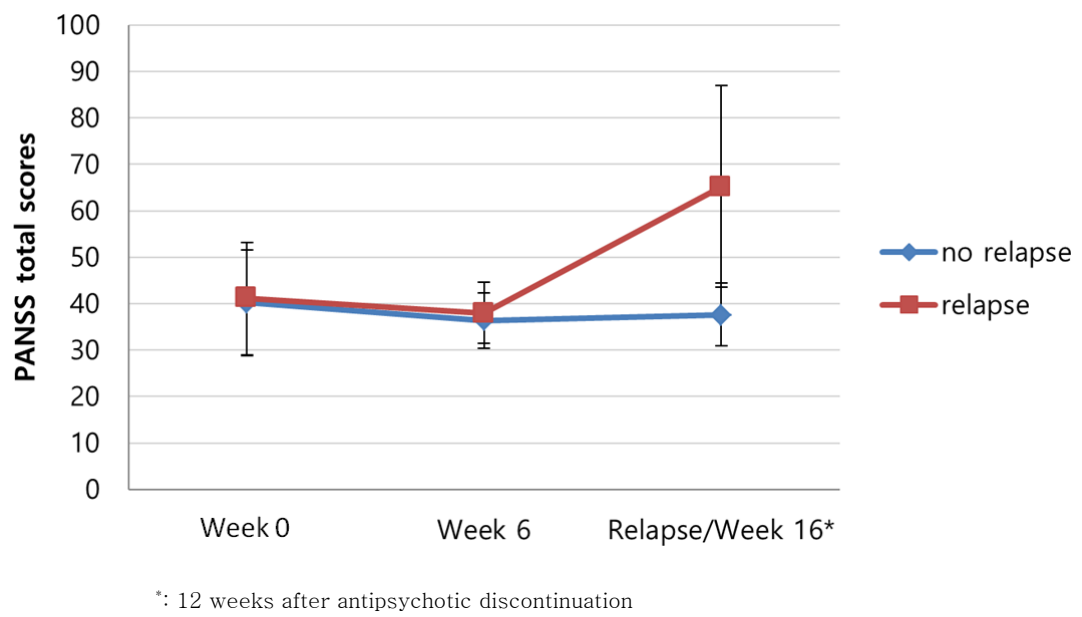


Figure 2. Change in PANSS total scores at week 0, week 6, and relapse or week

16

Table 3. Change of clinical scales at week 0, week 6, and relapse or week 16 in no relapse group and relapse group

	No relapse			Relapse		
	Week 0	Week 6	Week 16	Week 0	Week 6	Relapse
PANSS Total score	40.2 ± 11.4	36.3 ± 6.0	37.7 ± 6.8	41.1 ± 12.1	38.0 ± 6.5	65.3 ± 20.8
PANSS Positive score	8.5 ± 2.7	8.4 ± 1.9	8.8 ± 3.2	9.0 ± 2.2	8.3 ± 2.4	17.5 ± 5.5
PANSS Negative score	10.0 ± 3.8	8.9 ± 2.5	8.9 ± 2.1	9.7 ± 4.1	9.4 ± 3.6	11.5 ± 2.6
PANSS General score	21.7 ± 6.3	19.1 ± 2.5	20.0 ± 3.3	22.4 ± 6.8	20.4 ± 3.2	36.3 ± 16.4
BPRS score	30.9 ± 7.1	30.1 ± 5.3	30.3 ± 6.4	31.0 ± 6.4	30.6 ± 6.4	43.0 ± 13.3
YMS score	1.9 ± 3.1	0.9 ± 1.8	1.6 ± 2.8	1.6 ± 2.4	0.8 ± 2.1	10.3 ± 8.4
HAMD score	3.4 ± 2.6	3.6 ± 4.5	2.7 ± 2.4	4.4 ± 3.0	4.6 ± 4.9	10.3 ± 6.3

The values are presented as mean ± s.d. PANSS

그 밖에 삶의 질 지표(QOL), 주관적 안녕감 척도(Kv-SWN), 약물부작용(UKU) 점수도 0주에서 재발군과 비재발군의 통계적으로 유의미한 차이는 보이지 않았다. (QOL: $t=0.72$, $df=23$, $p=0.072$, Kv-SWN: $t=0.590$, $df=23$, $p=0.561$, UKU: $t=0.607$, $df=23$, $p=0.550$)

4. 재발군과 비재발군에서 도파민 합성 정도와 수용체

결합성능의 특징

0주차에서 재발군과 비재발군의 K_i^{cer} 값은 통계적으로 유의미한 차이가 없었으나 $[^{18}F]$ DOPA 1차 촬영 후 약을 점차 감량하여 4주차에 항정신병약물을 중단하고 2주뒤인 6주차에 촬영한 K_i^{cer} 값은 재발군에서 상승하였으며, 특히 전체 선조체 영역(whole striatum)과 하부 영역인 연합선조체(associative striatum) 영역에서 집단간(건강자원자군, 재발군, 비재발군)에 시간에 대한 유의미한 상호작용이 관찰되었다(whole striatum : $F=4.827$, $df=2,253.193$, $p=0.009$, associative striatum : $F=4.257$, $df=1,131.033$, $p=0.041$). (그림 3 와 4, 표 4)

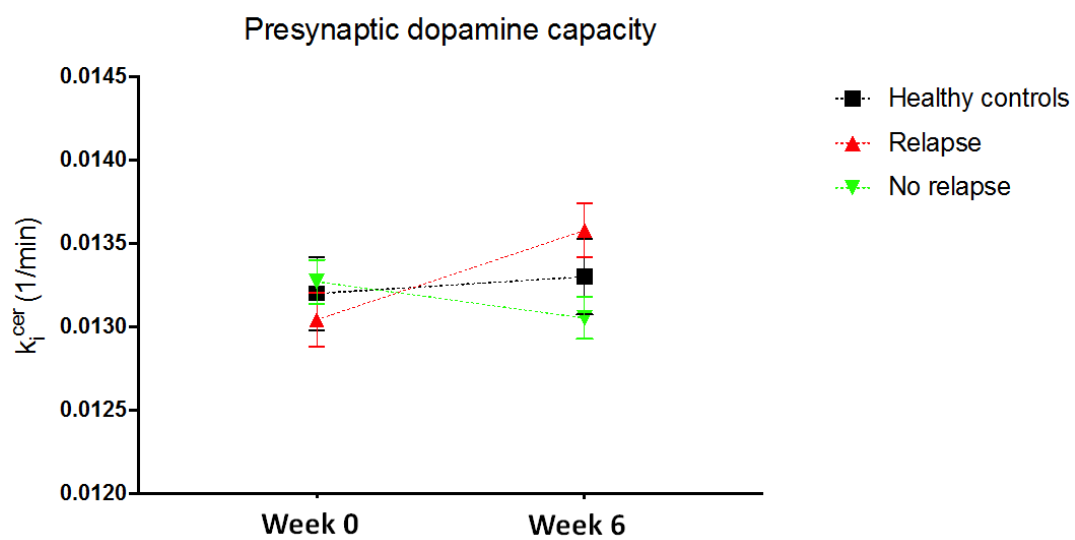


Figure 3. The $[^{18}\text{F}]\text{DOPA } K_i^{cer}$ values in the whole striatum at week 0 and week 6

Table 4. The [^{18}F]DOPA K_i^{cer} Values (Per Min) (\pm SD) of regions of interest in the healthy volunteers, no relapse, and relapse group

Week	Region	Healthy control	No relapse	Relapse	p value
0 week (baseline)	Whole striatum	0.0132(\pm 0.00142)	0.0133(\pm 0.00152)	.0130(\pm 0.00183)	0.118
	Striatal subdivision				
	Associative	0.0128(\pm 0.00136)	0.0128(\pm 0.00134)	0.0127(\pm 0.00123)	0.969
	Limbic	0.0129(\pm 0.00131)	0.0129(\pm 0.00164)	0.0124(\pm 0.00225)	0.474
	Sensorimotor	0.0139(\pm 0.00137)	0.0141(\pm 0.00122)	0.0139(\pm 0.00157)	0.713
6 week	Whole striatum	0.0136(\pm 0.00148)	0.0130(\pm 0.00169)	0.0135(\pm 0.00138)	0.037 ^a
	Striatal subdivision				
	Associative	0.0131(\pm 0.00136)	0.0125(\pm 0.00163)	0.0130(\pm 0.00079)	0.194
	Limbic	0.0134(\pm 0.00144)	0.0125(\pm 0.00171)	0.0130(\pm 0.00175)	0.2
	Sensorimotor	0.0141(\pm 0.00134)	0.0138(\pm 0.00141)	0.0144(\pm 0.00089)	0.3

a. $p < 0.05$, healthy control group vs no relapse group. $p = 0.042$

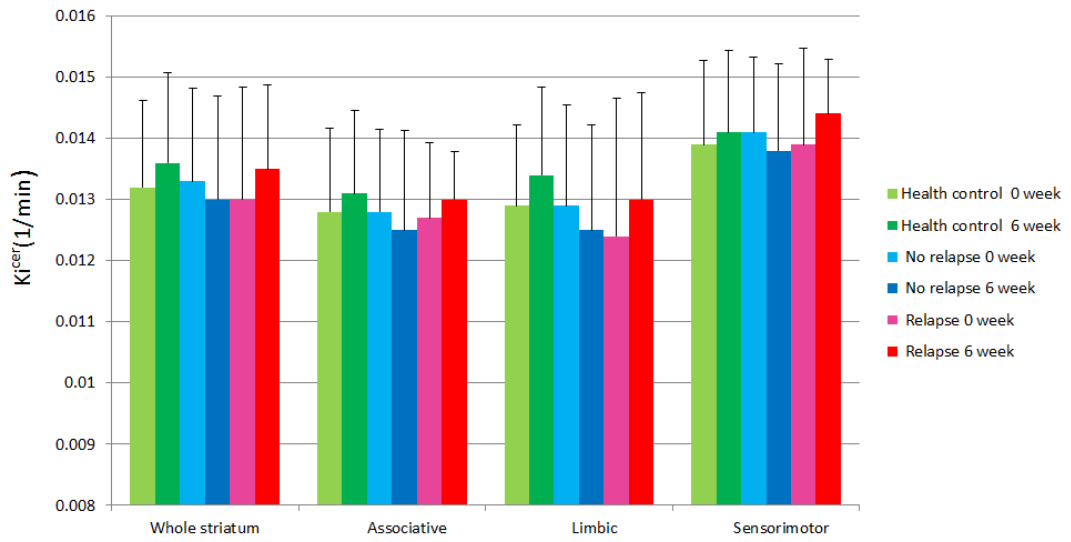


Figure 4. The $[^{18}\text{F}]\text{DOPA } K_i^{\text{cer}}$ Values of regions of interest in the healthy volunteers, no relapse, and relapse group

7주차(항정신병약물 중단 3주후)에 [^{11}C]raclopride PET으로 측정한 시냅스 후 도파민 수용체 결합성능은 정신증 재발군과 비재발군, 건강자원자군 사이에 통계적으로 유의미한 차이는 없었다($F=1.402$, $df=2,32.000$, $p=0.261$). (그림 5)

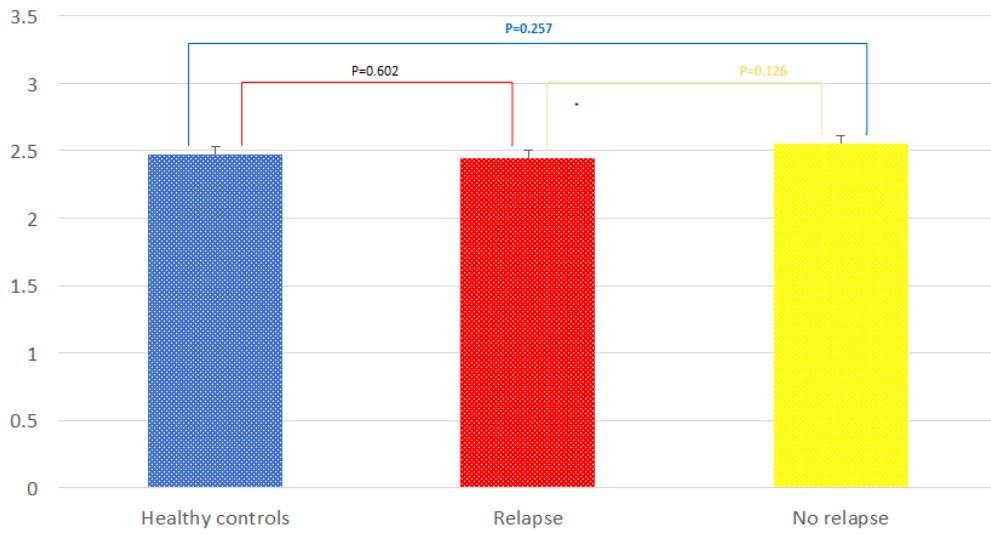
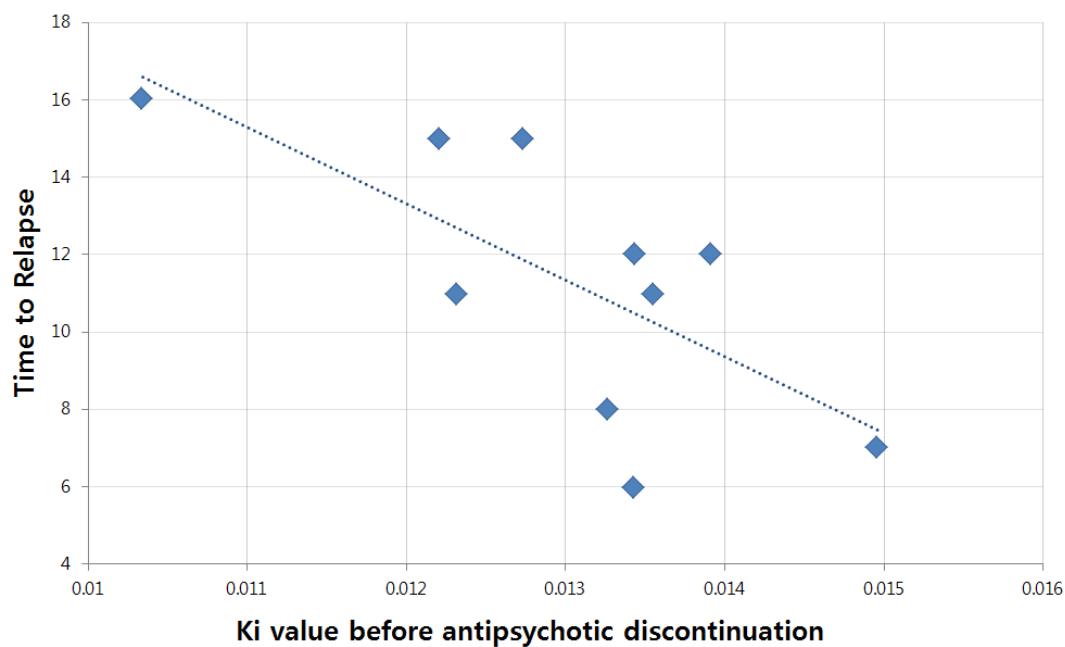


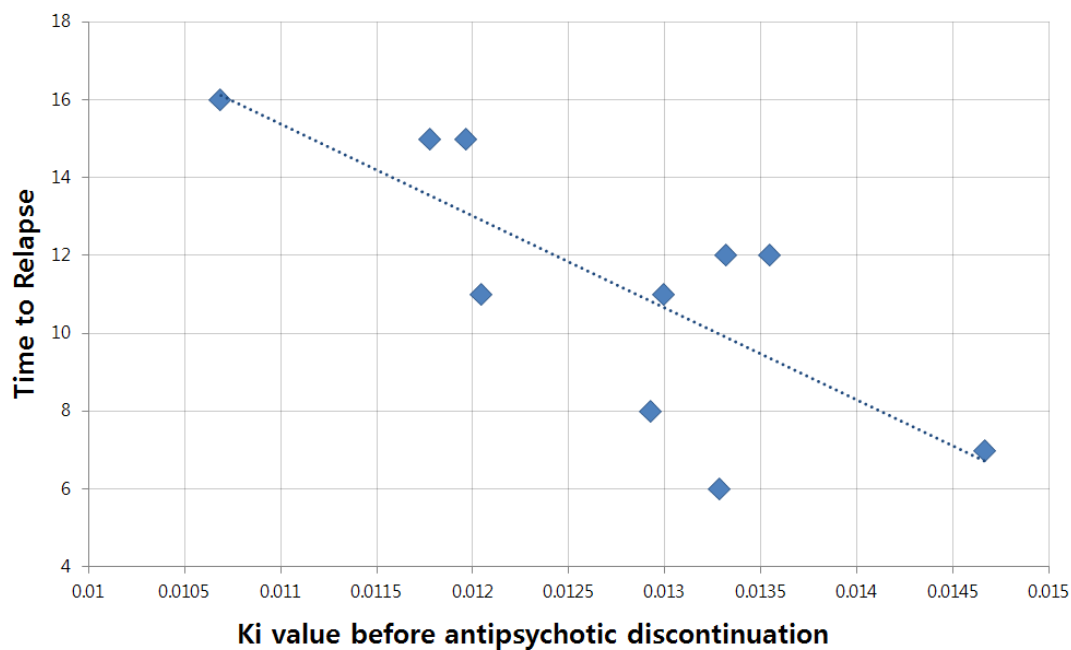
Figure 5. The Binging Potential(BP) values of the whole striatum in the healthy volunteers, no relapse, and relapse group

또한 0주차에서 측정한 초발 정신증환자의 전체 선조체와 선조체 하위 영역인 연합선조체와 변연선조체(limbic striatum)의 K_i^{cer} 값이 크면 클수록 항정신병약물 중단 후 재발까지의 기간이 짧아졌다(whole striatum: $R^2=0.494$, $p=0.023$, associative striatum: $R^2=0.586$, $p=0.010$, limbic striatum: $R^2=0.436$, $P=0.038$). 선조체의 다른 영역인 감각운동선조체(sensorimotor striatum)에서는 K_i 값과 재발까지 기간과의 통계적 유의성은 나타나지 않았다.(그림 6)

Whole striatum



Associative striatum



Limbic striatum

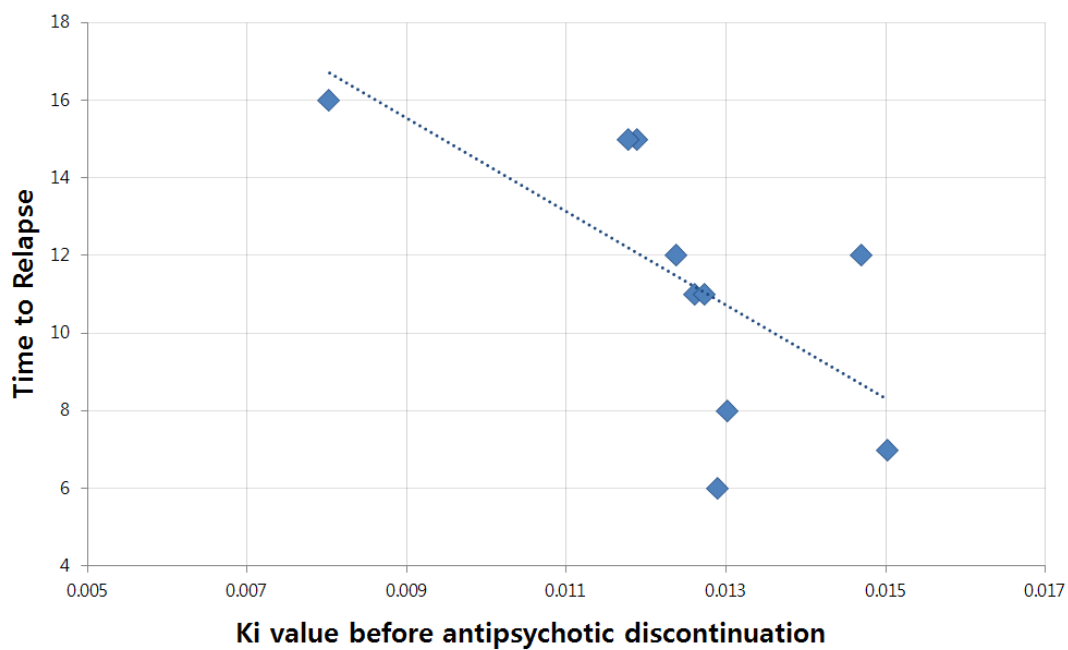


Figure 6. Correlation between time to relapse and the $[^{18}\text{F}]\text{DOPA } K_i^{\text{cer}}$ Values of regions of interest in relapse group

IV. 고찰

1. 연구 결과 요약

본 논문은 항정신병약물 치료로 증상이 안정된 초발 정신증 환자를 대상으로 항정신병약물 중단하기 전후에 [^{18}F]DOPA PET 과 [^{11}C]raclopride을 이용하여 약물 중단 후 재발한 환자와 재발 하지 않은 환자의 도파민 합성 정도 및 도파민 수용체 결합성능의 변화를 보고한 최초의 연구이다.

재발 군과 비재발군의 0주차에서 측정된 인구학적 정보 및 임상평가에서 유의미한 차이를 보이지 않았으며 [^{18}F]DOPA PET 으로 측정한 시냅스 전 뉴런의 도파민 합성 정도도 통계적으로 유의미한 차이가 없었다. 그러나 4주차에 약물 중단 한 후 6주차에 측정한 도파민 합성 수치는 비재발군에 비해 재발군에서 증가하였으며 전체 선조체와 연합선조체 영역에서 항정신병약물 중단 시간에 대하여 유의미한 상호작용이 관찰되었다. 또한, 0주차에서 측정한 도파민 합성 정도가 클수록 약물중단 후 재발까지의 기간이 더 감소하였다. 7주차에 시행한 시냅스 후 뉴런의 도파민 수용체의 결합성능은 재발군과 비재발 군에서 유의미한 차이가 없었다.

2. 정상인에서의 시냅스 전 뉴런의 도파민 합성 정도 및 시냅스 후 뉴런의 도파민 수용체 결합성능

기존의 연구에 따르면 조현병 및 정신증 환자의 경우 건강자원자 군에 비하여 도파민 합성이 증가 되어있는 것으로 보고 되고 있다.⁴³⁻⁴⁷ 그런데 이번 연구에서 건강자원자군에 비하여 재발군의 0주차에서의 K_i^{cer} 값이 통계적으로 유의하지는 않으나 낮은 값을 보였다. 도파민 합성 정도를 나타내는 K_i^{cer} 값은 건강자원자 군을 대상으로 한 연구에서 나이가 증가 할수록 감소하는 것으로 보고 되고 있다.^{69, 70} 본 연구에 참여한 재발군과 비재발군을 포함한 환자군의 평균 나이가 26.4 ± 6.3 이고 건강자원자군의 나이가 22.6 ± 2.9 로 건강자원자군이 통계적으로 유의미하게 낮고, 0주차에서 건강자원자의 K_i^{cer} 값과 나이의 상관분석을 하면 기존 연구와 같이 통계적으로 유의미한 음의 상관을 가지고 있음을 볼 수 있다($r = -0.457$, $p = 0.001$). 따라서, 0주차에서 건강자원자의 K_i^{cer} 값이 환자군보다 높은 것은 나이의 차이에 따른 영향을 배제하기 힘들 것으로 생각된다.

또한 본 연구에서 도파민 수용체 결합성능은 건강자원자군과 환자군에서 통계적으로 유의미한 차이가 없었다. 기존 메타분석에서도 환자군과 건강자원자군의 수용체 결합성능의 차이가 없거나 환자군중 약물 복용군에서 상승을 보이는 경우가 있었다.⁴⁵ K_i^{cer} 값과 유사하게 건강자원자군에서 도파민 수용체 결합성능은, 나이가 증가함에 따라서 감소하는 것으로 나타났는데^{71, 72} 약물 복용중인 환자군과 건강자원자군의 수용체 결합성능의 차이가 없는 것은

환자군과 건강자원자군의 나이에 따른 차이가 영향을 주었을 가능성이 있을 것으로 보인다. 초발 정신증 환자군이 비교적 짧은 기간 동안 항정신병약물을 복용하여 수용체 결합성능에 영향을 미치지 않았을 가능성도 있으며, 기존의 조현병환자를 대상으로 한 연구와 달리 이번 연구에 참여한 환자는 망상장애, 조현정동장애, 양극성장애등 다소 이질적인 진단군을 포함한 집단이어서 통계적인 차이를 보이지 않았을 가능성이 있다.

3. 재발군과 비재발군에서의 시냅스 전 뉴런의 도파민 합성 정도 및 수용체 결합성능

기존 연구에 따르면 조현병 및 정신증환자에서 보이는 보이는 시냅스 전 뉴런의 도파민 합성의 증가가 하위 영역에 따라 다르게 나타난다는 보고가 있다. 본 연구결과에서는 항정신병약물 중단 후 촬영한 6주차에서 재발군의 전체 선조체와 연합선조체의 K_i^{cer} 이 항정신병약물 중단 후 경과 시간과 유의미한 상호작용을 가지고 있었으며 그 외 하부영역에서는 그러한 효과가 없어 연합선조체의 K_i^{cer} 값의 변화가 전체 선조체의 K_i^{cer} 값의 변화에 영향을 미쳤음을 알 수 있다. 이러한 연구는 기존의 연구결과와 일치하는 것으로 선조체의 하부영역에 따라 질환 발생에 서로 다른 영향을 미칠 수 있음을 확인하는 결과라고 할 수 있다. 현재 선조체의 도파민 조절이상은 조현병 및 정신증환자에서 증상을 유발하는 마지막 단계로 제시되고 있으며 이러한 조절이상은 배외측전전두피질(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)의

기능장애로 인한 것으로 해석되고 있다.^{33, 73}

이번 연구 결과에서 항정신병약물 중단 후 재발환자에 연합선조체의 K_i^{cer} 값이 상승하고 시간에 대하여 유의미하게 상승 한 것은 약물 중단증상에 따른 재발로 해석하기 보다는 기저 증상이 다시 시작되는 것으로 해석될 수 있다.

도파민 수용체 결합성능은 초발 정신증 환자의 재발군, 비재발군 사이에 통계적으로 유의미한 차이는 없었으며 항정신병약물의 복용 기간과 수용체결합성능 사이에 유의미한 상관은 없었다($R^2=0.001$, $p=0.912$). 본 연구에서 재발군의 항정신병약물 복용 기간과 0주차에서 chlorpromazine 등가 용량은 37개월, 275.9mg이고 비재발군은 28개월, 252.9mg 으로 유의미한 차이는 없었다. 재발 환자들에서 도파민 수용체 결합성능이 비재발 군에 비하여 유의미한 차이가 없고 재발 군에서만 도파민 합성 정도가 증가했다는 것은, 증상 재발이 항정신병약물 중단에 따른 시냅스 후 뉴런의 수용체 증가(receptor upregulation) 및 수용체 과민성의 영향 보다는 시냅스 전 뉴런의 도파민 합성 수치의 상승이 더 큰 영향을 미쳤음을 보여 준다.

4. 재발군의 도파민 합성 정도와 항정신병약물 중단 후 재발기간의 상관분석

항정신병약물 중단하기 전에 측정한 전체 선조체 영역의 도파민 합성 수치와 하부 영역 중 연합 선조체 와 변연 선조체 영역의 도파민 합성 수치가 높을수록 재발기간이 짧아 지는 음의 상관 관계를 보였다. 이러한 상관관계를

설명하는데 연합선조체 영역이 가장 높은 58.6% 설명력을 보였다. 조현병 및 정신증 환자군 뿐 아니라 고위험군에서 선조체의 도파민 합성 정도가 유의미하게 증가해 있다는 기존의 연구결과에⁴⁸ 더하여 이번 연구는 도파민 합성 정도의 양적인 차이에 따라 약물 중단 후 재발기간이 보다 빨라질 수 있다는 점을 통계적으로 유의하게 제시하였다는 점에서 조현병의 도파민 가설을 확증하는 결과로 볼 수 있다.

5. 항정신병약물의 치료종결 가능여부를 예측할 수 있는 생체표지자로서 도파민 합성 정도 및 수용체 결합성능의 유용성

연구 참여시 25명의 환자 중에서 16주차(항정신병약물 중단 후 12주차) 평가 시까지 재발한 환자는 10명으로 참여시 조현병으로만 진단된 17명의 환자들 중 6명 이었고 우울증과 동반된 조현병 환자들은 재발하지 않았다. 나머지는 조현정동장애 1명, 망상장애 2명, 양극성장애 1명이 재발하였다. 초발 정신증 환자는 40%가 재발하였으며 조현병으로 진단 받은 환자들로만 보면 약 35%가 16주차에 재발 하였다.

항정신병약물 중단 전에 평가한 재발군과 비재발군의 나이, 체중, 키, 교육 정도 등의 모든 인구학적 정보에서 차이가 없었으며, 특히 PANSS를 비롯한 임상척도 및 삶의 질 점수 등에서도 집단간의 차이는 없었다. 그러나

0주차에서 유의미한 차이를 보이지 않았던 도파민 합성 수치가 6주차에는
 와서는 재발군이 비재발군에 비해서 상승하였다. 비재발군의 전체 선조체 K_i^{cer}
 값이 0주차 0.0133 에서 6주차로가면서 0.0130으로 2.26% 감소하였으나
 재발군은 0주차 0.0130에서 6주차 0.0135로 3.8% 상승 하였다.

항정신병약물을 중단하기 전까지 재발군과 비재발군의 도파민 합성 정도의
 차이가 없다가 이후 약 4주간의 걸쳐서 항정신병약물을 감량 및 중단하였고
 약2주간 항정신병약물을 투약하지 않았던 기간 동안에 재발군의 K_i^{cer} 값이
 상승하였다. 비재발군과 건강자원자군은 6주차에 전체 선조체 영역 및 하위 세
 영역의 K_i^{cer} 값이 모두 감소하였으나 재발군은 전체 선조체 영역 및 하위 세
 영역의 K_i^{cer} 값이 0주차에 비해 모두 상승하였다. 특히 연합선조체 영역은 타
 영역과 달리 시간과 유의미한 상호작용이 있었으며 상관분석에서 0주차에서의
 K_i^{cer} 값이 클수록 유의미하게 재발까지의 시간이 단축되었다. 따라서
 항정신병약물을 복용하고 있는, 증상이 안정화된 초발 정신증환자의 약물 종결
 시 예측 가능한 생체표지자로 세 하위 영역을 포함하는 전체 선조체 K_i^{cer}
 값보다는 연합선조체의 K_i^{cer} 값이 보다 타당할 것으로 생각된다. 특히 질환
 경과 초기에 해당되는 초발 정신증 환자는 고위험군등의 기존연구결과에서도
 제시하듯이 변연 이나 감각운동 영역 보다는 연합선조체의 도파민 합성 정도의
 이상이 먼저 시작된다는 연구 결과도⁴⁸ 연합선조체의 K_i^{cer} 값이 예측
 표지자로서 합당하다는 강력한 근거로 제시 될 수 있다. 또한 현재 정신증의
 병리를 설명하는 도파민 조절 이상은 전두엽 피라미드세포에 위치한

글루타메이트(glutamate), 가바(GABA, gamma-aminobutyric acid), 글루타메이트 순환경로(loop)의 이상으로 발생된다.⁷⁴ 전두엽의 글루타메이트 조절 이상으로 선조체, 특히 연합선조체 영역의 도파민 합성이상을 일으키게 되며 이러한 신경화학적 이상이 aberrant salience 상태(자신의 경험들에 대해 이상한 특징(의미)들이 부여된 상태)로 이끌어 환자들의 증상을 발생시킨다는 것이 현재 까지 정신증 발생기전으로 설명되고 있다. 이러한 병리기전과 함께 배외측전전두피질은 선조체의 도파민 기능의 조절 및 aberrant salience와 관련이 있는 영역으로 보고 되고 있어,^{75, 76} 배외측전전두피질로 부터 가장 큰 연결을 가지고 있는 마지막 경로(final pathway)의 연합선조체의 K_i^{cer} 값은 항정신병약물 중단 시 재발을 예측 할 수 있는 생체표지자로서 높은 가능성을 가지고 있음을 보여준다.

이번 연구 결과에 따르면 임상가가 1년 이상의 항정신병약물 치료로 증상이 안정된 환자의 치료 종결을 위해서 약물 감량을 시작하는 시점에서 측정한 도파민 합성 정도(0주차)는 재발군과 비재발군이 차이가 없었기 때문에 이 후 재발을 예측 하는 생체표지자로서 제시 되기 힘들다. 그러나 약물을 점차 감량하여 완전히 중단한 후 2주뒤에 환자가 방문하여 측정한 연합선조체의 도파민 합성수치(6주차)와의 변화 정도는 이후 재발을 예측할 수 있어 성공적인 치료 종결을 위한 유용한 예측 표지자로 제시될 수 있다.

6. 본 연구의 제한점

본 연구에는 몇 가지 제한 점이 있다. 첫째로 건강자원자군의 나이가 초발 정신증 환자군에 비하여 통계적으로 유의미하게 낮았다. 이러한 점은 고찰에서도 밝혔듯이 0주차에서 측정한 K_i^{cer} 값이 재발군 환자 보다 건강자원자에서 높게 나왔다는 점에 영향을 주었을 가능성을 기술 하였으나, 두 집단간에 나이 매칭(matching)이 이루어 지지 않았던 것은 결과 해석에 다소 제한이 될 수 있다.

둘째, 재발 환자 중 한 명은 6주차 $[^{18}F]DOPA$ PET 촬영 당일 시행한 임상평가에서 재발로 평가 되었다. 따라서 이미 재발하여 측정된 K_i^{cer} 값은 치료 종결 예측 표지자로서 포함 되기 힘들다 그 환자의 6주차 $K_i^{cer}=0.0134$ 이고 그 환자를 제외한 나머지 9명의 평균 $K_i^{cer}=0.0135(\pm 0.0014)$ 로써 그 차이가 크지 않고 이번 연구에서 적용한 재발 평가 기준이 실제 임상 평가 기준에 비하여 다소 엄격하게 적용하였기 때문에 최종 결과에 포함하였다.

셋째, 재발 평가 주수를 0주차 촬영 후 16주(항정신병약물 중단 후 12주)로 정한 것은 24주 마지막 임상평가 후 분석한 재발 확률 곡선 및 위험도 분석등을 통하여 타당성을 가질 수 있었다. 그러나 연구에 따라 다소 편차가 있으나 항정신병약물 중단 후 평균 재발 주수가 29주에서 46주로 보고 하고 있고⁷⁷⁻⁷⁹ 이번 연구에서 16주 이후 24주 임상평가까지 3명의 환자가 추가로 재발 하였다. 재발 평가 시점에 따라서 재발군이 변동 될 수 있고 통계적 결과에 영향을 미칠 수 있기 때문에 추후 항정신병약물 중단 후 적절한

재발평가지점에 대한 논의가 필요할 것으로 생각된다.

V. 결론

1년 이상의 항정신병약물 치료로 증상이 안정된 초발 정신증 환자들을 대상으로 안전한 약물중단을 위한 생체표지자 획득을 위해 약물 중단 전후의 도파민 합성 정도와 수용체 결합성능을 비교하였다.

재발군에서만 유일하게 항정신병약물 중단 후 K_i^{cer} 값이 상승하였고 비재발군과 건강자원자는 감소하였다. K_i^{cer} 값의 상승은 선조체 하부 영역 중에서 오직 연합선조체 영역 만이 항정신병약물중단 시간과 유의미한 상호작용을 보였으며 0주차에서의 K_i^{cer} 값과 재발까지의 시간 사이에 58.6% 설명력으로 유의미한 음의 상관관계를 나타내었다.

7주차(항정신병약물 중단 후 3주)에서 측정한 재발군과 비재발군의 도파민 수용체 결합성능에는 유의미한 차이를 보이지 않아 초발 정신증 환자의 재발에 도파민 수용체 과민성의 영향이 나타나지 않았다.

연합선조체 영역은 배외측전전두피질의 가장 많은 피질선조체 연결을 가지는 영역으로 배외측전전두피질은 현재 정신증 병리기전으로 관심을 받고 있는 글루타메이트 가설 및 정신병적 증상을 설명하는 aberrant salience 가설과 깊은 연관성을 가지는 영역이다. 따라서 이번 연구 결과는 정신증의 도파민 가설의 병리기전을 보다 명확히 함과 동시에 연합선조체의 K_i^{cer} 값이 초발 정신증환자의 항정신병약물 중단 후 치료종결 생체표지자로 타당성을 가질 수 있음을 보여준다.

VI. 참고 문헌

1. Lopez-Munoz F, Alamo C, Cuenca E, Shen WW, Clervoy P, Rubio G. History of the discovery and clinical introduction of chlorpromazine. *Ann Clin Psychiatry*. 2005;**17**:113-35.
2. Miller CH, Mohr F, Umbricht D, Woerner M, Fleischhacker WW, Lieberman JA. The prevalence of acute extrapyramidal signs and symptoms in patients treated with clozapine, risperidone, and conventional antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 1998;**59**:69-75.
3. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009;**373**:31-41.
4. Yatham LN. Efficacy of atypical antipsychotics in mood disorders. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;**23**:S9-14.
5. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;**60**:553-64.
6. Keefe RS, Silva SG, Perkins DO, Lieberman JA. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull*. 1999;**25**:201-22.
7. Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH. A meta-analysis of

cognitive change with haloperidol in clinical trials of atypical antipsychotics: dose effects and comparison to practice effects. *Schizophr Res.* 2007;**89**:211–24.

8. Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics : differential risk and clinical implications. *CNS Drugs.* 2007;**21**:911–36.

9. Schlagenhauf F, Dinges M, Beck A, Wustenberg T, Friedel E, Dembler T, et al. Switching schizophrenia patients from typical neuroleptics to aripiprazole: effects on working memory dependent functional activation. *Schizophr Res.* 2010;**118**:189–200.

10. Suzuki H, Gen K, Inoue Y. An unblinded comparison of the clinical and cognitive effects of switching from first-generation antipsychotics to aripiprazole, perospirone or olanzapine in patients with chronic schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;**35**:161–8.

11. Yasui-Furukori N, Kaneda A, Sugawara N, Tomita T, Kaneko S. Effect of adjunctive treatment with aripiprazole to atypical antipsychotics on cognitive function in schizophrenia patients. *J Psychopharmacol.* 2012;**26**:806–12.

12. Shin S, Kim S, Seo S, Lee JS, Howes OD, Kim E, et al. The relationship between dopamine receptor blockade and cognitive performance in schizophrenia: a [(11)C]-raclopride PET study with

aripiprazole. *Transl Psychiatry*. 2018;**8**:87.

13. Taylor M, Perera U. NICE CG178 Psychosis and Schizophrenia in Adults: Treatment and Management – an evidence-based guideline? *Br J Psychiatry*. 2015;**206**:357–9.

14. Chakos MH, Alvir JM, Woerner MG, Koreen A, Geisler S, Mayerhoff D, et al. Incidence and correlates of tardive dyskinesia in first episode of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;**53**:313–9.

15. Ueda S, Sakayori T, Omori A, Fukuta H, Kobayashi T, Ishizaka K, et al. Neuroleptic-induced deficit syndrome in bipolar disorder with psychosis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;**12**:265–8.

16. Lewander T. Neuroleptics and the neuroleptic-induced deficit syndrome. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1994;**380**:8–13.

17. Harrow M, Jobe TH. Does long-term treatment of schizophrenia with antipsychotic medications facilitate recovery? *Schizophr Bull*. 2013;**39**:962–5.

18. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry*. 2013;**14**:2–44.

19. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry*. 2004;**161**:1–56.
20. Viguera AC, Baldessarini RJ, Hegarty JD, van Kammen DP, Tohen M. Clinical risk following abrupt and gradual withdrawal of maintenance neuroleptic treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;**54**:49–55.
21. Emsley R, Chiliza B, Asmal L, Harvey BH. The nature of relapse in schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2013;**13**:50.
22. Morken G, Widen JH, Grawe RW. Non-adherence to antipsychotic medication, relapse and rehospitalisation in recent-onset schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2008;**8**:32.
23. Bowtell M, Eaton S, Thien K, Bardell-Williams M, Downey L, Ratheesh A, et al. Rates and predictors of relapse following discontinuation of antipsychotic medication after a first episode of psychosis. *Schizophr Res*. 2018;**195**:231–6.
24. Moncrieff J. Antipsychotic Maintenance Treatment: Time to Rethink? *PLoS Med*. 2015;**12**:e1001861.
25. Harrow M, Jobe TH, Faull RN. Do all schizophrenia patients need antipsychotic treatment continuously throughout their lifetime? A 20-year longitudinal study. *Psychol Med*. 2012;**42**:2145–55.

26. Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D, Sytema S, Nienhuis FJ. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2013;**70**:913-20.
27. Connell PH. Amphetamine psychosis. Maudsley monographs. No 5. Institute of psychiatry, London: Chapman and Hall; Ltd;1958, 134 pages
28. Carlsson A, Lindqvist M. Effect of Chlorpromazine or Haloperidol on Formation of 3methoxytyramine and Normetanephrine in Mouse Brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1963;**20**:140-4.
29. Seeman P, Lee T. Antipsychotic drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. *Science*. 1975;**188**:1217-9.
30. Creese I, Burt DR, Snyder SH. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science*. 1976;**192**:481-3.
31. Clement-Cormier YC, Keabadian JW, Petzold GL, Greengard P. Dopamine-sensitive adenylate cyclase in mammalian brain: a possible site of action of antipsychotic drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1974;**71**:1113-7.
32. Peroutka SJ, Synder SH. Relationship of neuroleptic drug effects at

brain dopamine, serotonin, alpha-adrenergic, and histamine receptors to clinical potency. *Am J Psychiatry*. 1980;**137**:1518–22.

33. Weinberger DR, Berman KF, Zec RF. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry*. 1986;**43**:114–24.

34. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*. 1991;**148**:1474–86.

35. Zakzanis KK, Hansen KT. Dopamine D2 densities and the schizophrenic brain. *Schizophr Res*. 1998;**32**:201–6.

36. Kestler LP, Walker E, Vega EM. Dopamine receptors in the brains of schizophrenia patients: a meta-analysis of the findings. *Behav Pharmacol*. 2001;**12**:355–71.

37. Laruelle M. Imaging dopamine transmission in schizophrenia. A review and meta-analysis. *Q J Nucl Med*. 1998;**42**:211–21.

38. Birur B, Kraguljac NV, Shelton RC, Lahti AC. Brain structure, function, and neurochemistry in schizophrenia and bipolar disorder—a systematic review of the magnetic resonance neuroimaging literature. *NPJ Schizophr*. 2017;**3**:15.

39. Gur RE, Gur RC. Functional magnetic resonance imaging in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2010;**12**:333–43.

40. Buckley PF. Neuroimaging of schizophrenia: structural abnormalities and pathophysiological implications. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2005;**1**:193–204.
41. Hager BM, Keshavan MS. Neuroimaging Biomarkers for Psychosis. *Curr Behav Neurosci Rep*. 2015;**2015**:1–10.
42. Coentre R, Silva-Dos-Santos A, Talina MC. Retrospective study on structural neuroimaging in first-episode psychosis. *PeerJ*. 2016;**4**:e2069.
43. Laruelle M, Abi-Dargham A. Dopamine as the wind of the psychotic fire: new evidence from brain imaging studies. *J Psychopharmacol*. 1999;**13**:358–71.
44. Howes OD, Williams M, Ibrahim K, Leung G, Egerton A, McGuire PK, et al. Midbrain dopamine function in schizophrenia and depression: a post-mortem and positron emission tomographic imaging study. *Brain*. 2013;**136**:3242–51.
45. Howes OD, Kambeitz J, Kim E, Stahl D, Slifstein M, Abi-Dargham A, et al. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;**69**:776–86.
46. Howes O, Bose S, Turkheimer F, Valli I, Egerton A, Stahl D, et al. Progressive increase in striatal dopamine synthesis capacity as patients develop psychosis: a PET study. *Mol Psychiatry*. 2011;**16**:885–6.

47. Jauhar S, Nour MM, Veronese M, Rogdaki M, Bonoldi I, Azis M, et al. A Test of the Transdiagnostic Dopamine Hypothesis of Psychosis Using Positron Emission Tomographic Imaging in Bipolar Affective Disorder and Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2017;**74**:1206–13.
48. Howes OD, Montgomery AJ, Asselin MC, Murray RM, Valli I, Tabraham P, et al. Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;**66**:13–20.
49. Howes OD, Bose SK, Turkheimer F, Valli I, Egerton A, Valmaggia LR, et al. Dopamine synthesis capacity before onset of psychosis: a prospective [18F]-DOPA PET imaging study. *Am J Psychiatry*. 2011;**168**:1311–7.
50. Kegeles LS, Abi-Dargham A, Frankle WG, Gil R, Cooper TB, Slifstein M, et al. Increased synaptic dopamine function in associative regions of the striatum in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;**67**:231–9.
51. Mizrahi R, Addington J, Rusjan PM, Suridjan I, Ng A, Boileau I, et al. Increased stress-induced dopamine release in psychosis. *Biol Psychiatry*. 2012;**71**:561–7.
52. Nakano K, Kayahara T, Tsutsumi T, Ushiro H. Neural circuits and functional organization of the striatum. *J Neurol*. 2000;**247 Suppl 5**:V1–15.

53. Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res Brain Res Rev.* 1995;**20**:91-127.
54. Fond G, d'Albis MA, Jamain S, Tamouza R, Arango C, Fleischhacker WW, et al. The promise of biological markers for treatment response in first-episode psychosis: a systematic review. *Schizophr Bull.* 2015;**41**:559-73.
55. Dazzan P, Arango C, Fleischacker W, Galderisi S, Glenthøj B, Leucht S, et al. Magnetic resonance imaging and the prediction of outcome in first-episode schizophrenia: a review of current evidence and directions for future research. *Schizophr Bull.* 2015;**41**:574-83.
56. Chouinard G, Jones BD. Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis: clinical and pharmacologic characteristics. *Am J Psychiatry.* 1980;**137**:16-21.
57. Gruner G, Vernaleken I, Muller MJ, Davids E, Heydari N, Buchholz HG, et al. Subchronic haloperidol downregulates dopamine synthesis capacity in the brain of schizophrenic patients in vivo. *Neuropsychopharmacology.* 2003;**28**:787-94.
58. Bloomfield MA, Pepper F, Egerton A, Demjaha A, Tomasi G, Mouchlianitis E, et al. Dopamine function in cigarette smokers: an

- [(1)(8)F]-DOPA PET study. *Neuropsychopharmacology*. 2014;**39**:2397–404.
59. McGowan S, Lawrence AD, Sales T, Quedstad D, Grasby P. Presynaptic dopaminergic dysfunction in schizophrenia: a positron emission tomographic [18F]fluorodopa study. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;**61**:134–42.
60. Martinez D, Slifstein M, Broft A, Mawlawi O, Hwang DR, Huang Y, et al. Imaging human mesolimbic dopamine transmission with positron emission tomography. Part II: amphetamine-induced dopamine release in the functional subdivisions of the striatum. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2003;**23**:285–300.
61. Hammers A, Allom R, Koepp MJ, Free SL, Myers R, Lemieux L, et al. Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe. *Hum Brain Mapp*. 2003;**19**:224–47.
62. Patlak CS, Blasberg RG. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. Generalizations. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1985;**5**:584–90.
63. Egerton A, Demjaha A, McGuire P, Mehta MA, Howes OD. The test-retest reliability of 18F-DOPA PET in assessing striatal and extrastriatal presynaptic dopaminergic function. *Neuroimage*. 2010;**50**:524–31.
64. Ito H, Hietala J, Blomqvist G, Halldin C, Farde L. Comparison of the

transient equilibrium and continuous infusion method for quantitative PET analysis of [11C]raclopride binding. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1998;**18**:941–50.

65. Lammertsma AA, Hume SP. Simplified reference tissue model for PET receptor studies. *Neuroimage.* 1996;**4**:153–8.

66. Olsson H, Farde L. Potentials and pitfalls using high affinity radioligands in PET and SPET determinations on regional drug induced D2 receptor occupancy--a simulation study based on experimental data. *Neuroimage.* 2001;**14**:936–45.

67. Mandrekar JN, Mandrekar SJ, Cha SS. Cutpoint determination methods in survival analysis using SASR. In: SAS Institute Inc., editor. SAS user group, Cary, NC: SAS Institute Inc., 1999;261–28.

68. Contal C, O'Quigley J. An application of changepoint methods in studying the effect of age on survival in breast cancer. *Computational Statistics and Data Analysis* 1999;**30**: 253–70.

69. Ota M, Yasuno F, Ito H, Seki C, Nozaki S, Asada T, et al. Age-related decline of dopamine synthesis in the living human brain measured by positron emission tomography with L-[beta-11C]DOPA. *Life Sci.* 2006;**79**:730–6.

70. Braskie MN, Wilcox CE, Landau SM, O'Neil JP, Baker SL, Madison

CM, et al. Relationship of striatal dopamine synthesis capacity to age and cognition. *J Neurosci*. 2008;**28**:14320–8.

71. Volkow ND, Logan J, Fowler JS, Wang GJ, Gur RC, Wong C, et al. Association between age-related decline in brain dopamine activity and impairment in frontal and cingulate metabolism. *Am J Psychiatry*. 2000;**157**:75–80.

72. Karrer TM, Josef AK, Mata R, Morris ED, Samanez-Larkin GR. Reduced dopamine receptors and transporters but not synthesis capacity in normal aging adults: a meta-analysis. *Neurobiol Aging*. 2017;**57**:36–46.

73. Grace AA. Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience*. 1991;**41**:1–24.

74. Schwartz TL, Sachdeva S, Stahl SM. Glutamate neurocircuitry: theoretical underpinnings in schizophrenia. *Front Pharmacol*. 2012;**3**:195.

75. Roiser JP, Howes OD, Chaddock CA, Joyce EM, McGuire P. Neural and behavioral correlates of aberrant salience in individuals at risk for psychosis. *Schizophr Bull*. 2013;**39**:1328–36.

76. Bertolino A, Breier A, Callicott JH, Adler C, Mattay VS, Shapiro M, et al. The relationship between dorsolateral prefrontal neuronal N-acetylaspartate and evoked release of striatal dopamine in schizophrenia.

Neuropsychopharmacology. 2000;**22**:125-32.

77. Gitlin M, Nuechterlein K, Subotnik KL, Ventura J, Mintz J, Fogelson DL, et al. Clinical outcome following neuroleptic discontinuation in patients with remitted recent-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2001;**158**:1835-42.

78. Gaebel W, Riesbeck M, Wolwer W, Klimke A, Eickhoff M, von Wilmsdorff M, et al. Relapse prevention in first-episode schizophrenia--maintenance vs intermittent drug treatment with prodrome-based early intervention: results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2011;**72**:205-18.

79. Emsley R, Oosthuizen PP, Koen L, Niehaus DJ, Martinez G. Symptom recurrence following intermittent treatment in first-episode schizophrenia successfully treated for 2 years: a 3-year open-label clinical study. *J Clin Psychiatry*. 2012;**73**:e541-7.

Abstract

Sangho Shin

Department of Psychiatry, Psychiatry

The Graduate School

Seoul National University

Antipsychotics has been effectively improved positive symptoms as a main stays in the treatment of schizophrenia and psychosis. However, the effects on cognitive and negative symptoms directly affecting the quality of life of patients have not been clearly proved, and long-term antipsychotic treatment has been reported to cause extrapyramidal symptoms, tardive dyskinesia, weight gain and metabolic abnormalities. In particular, in first episode psychosis, if antipsychotics is initiated after the onset of symptoms, it is impossible to do differential diagnosis for psychosis by the course of the disease, which may unnecessarily increase the duration of antipsychotics exposure or premature termination, thereby increasing the risk of adverse effects or relapse. While the development of predicting factors for safe antipsychotics discontinuation for remitted patients with first episode psychosis with both early diagnosis and the development of

biomarker for patients with schizophrenia or psychosis has been the core issue, there has been no biomarker development related to the treatment discontinuation. This study aims to investigate predicting factor for antipsychotics discontinuation through analyzing the relationship between dopamine synthesis and dopamine receptor binding potential and symptom relapse before and after stopping antipsychotics medication using [^{18}F]DOPA PET and [^{11}C]raclopride PET. Dopamine synthesis of twenty-five patients with first episode psychosis who were remitted with more than one year of antipsychotic medication was examined at 0 week (baseline) and 6 week after antipsychotics reduction and discontinuation over 4 week using [^{18}F]DOPA PET, and their dopamine binding potential was examined at 7 week using [^{11}C]raclopride PET. Also, Dopamine synthesis and dopamine receptor binding potential of twelve healthy volunteer were measured on the same schedule. Patients with first episode psychosis were evaluated for clinical scales during 24 week and relapse at 16 week. There was no significant difference in demographic, clinical characteristics and dopamine synthesis between relapse group and no-relapse group at 0 week, but dopamine synthesis at 6 week increased in relapse group and statistically significant interactions were observed over time in the only associative striatum among subregions of striatum. Dopamine receptor

binding potential at 7 week was not significantly different between relapse, no-relapse, and healthy volunteer group. In addition, the longer the time to relapse, the greater the degree of dopamine synthesis measured at 0 week and the correlation was highest in the associative striatum. These findings confirm that the increase in dopamine synthesis are related to relapse in patients with first episode psychosis after antipsychotics discontinuation and suggest that the value of dopamine synthesis in associative striatum could be validated as predictive biomarker for relapse in terms of the increase of dopamine synthesis over time and the decrease in the time to recurrence

Keywords: first episode psychosis, antipsychotics, antipsychotic discontinuation, [^{18}F]-DOPA influx constant(K_i), Dopamine receptor binding potential

Student Number: 2014-30625